

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Klinikum Westend
Direktor : Prof.Dr. med. E. S. Bücherl

Chirurgisch verwendungsfähige Kunst- stoffe und ihre Blutverträglichkeit

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Ulrich Maeker
aus Bad Pyrmont

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Klinikum Westend
Direktor: Prof.Dr. med. E. S. Bücherl

Chirurgisch verwendungsfähige Kunst- stoffe und ihre Blutverträglichkeit

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Ulrich Maeker
aus Bad Pyrmont

Referent: Professor Dr. med. Emil S. Bücherl
Korreferent: Professor Dr. med. G. Rücker



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 20.1.1976

GLIEDERUNG

1. Einleitung

1.1. Themastellung

2. Physiologische Vorbemerkungen

- 2.1. Wechselwirkungen des Blutes mit natürlichen und künstlichen Kontaktflächen.
- 2.2. Allgemeine Erläuterungen zur Chemie der Polymere.
- 2.3. Anforderungen an den Kunststoff.
- 2.4. Testverfahren.

3. Kunststoffe

3.1. Beschichtete Kunststoffe

- 3.1.1. Heparinisierendes Silikonelastomer (Silastic)
- 3.1.2. Heparinisierung von Silicongummi durch Ionen-austauscherharz
- 3.1.3. Heparinbindung durch TDMAC oder TCMAC
- 3.1.4. Flexibles, heparinisierendes Polypropylen
- 3.1.5. Heparinisierendes, hydrophiles Polymer (H-RSD)
- 3.1.6. Heparinisierung von Epoxydverbindungen
- 3.1.7. Heparinisierendes Dacron
- 3.1.8. Urokinase - Heparin - Beschichtung
- 3.1.9. Ionische Heparinbindung an Cellulose-Imin(CIH)
- 3.1.10. Heparinisierte Cellulose (HAEC)
- 3.1.11. Heparinisierendes Hydrogel- G (PVA + Glutaraldehyd)
- 3.1.12. Hydrogele mit biologisch-funktionellen Molekülen
- 3.1.13. Kovalente Bindung von 8-Amino-1-Naphthol-5,7-Disulfonsäure auf Kohlenwasserstoffverbindungen
- 3.1.14. Albuminbeschichteter Naturgummi

3.2. Elektrisch geladene Kunststoffe und Polymere mit ionischen Radikalen

- 3.2.1. "Electrets" - Elektrisch polarisierte Polymere
- 3.2.2. Ioplex - ein Polyelektrolytkomplex
- 3.2.3. Negativ geladenes Terpolymer (Butylacrylat/Methylmethacrylat/Methacrylamid)
- 3.2.4. Bioelektrisches Polyurethan
- 3.2.5. Anionische Cellulose
- 3.2.6. Fluoriertes Silikonelastomer

3.3. Relativ neutrale Kunststoffe

- 3.3.1. Polyalkylsulfon
- 3.3.2. Sulfoniertes Polytetrafluoräthylen (PTFE)
- 3.3.3. Eine heparinfreie Epoxydverbindung
- 3.3.4. Lycra - ein segmentiertes Polyurethan
- 3.3.5. Äthylen - Propylen - Blockcopolymer
- 3.3.6. LTI - Kohlenstoffe (Pyrolite)
- 3.3.7. Veresterter Polyvinylalkohol (PVA)
- 3.3.8. Neutrales Polyacrylamid - Hydrogel
- 3.3.9. Hydrophiles Proteingel : Gelatine
- 3.3.10. Hydrophiles Polymer : Hydron
- 3.3.11. Avcothan - 51 - Elastomer aus Polyurethan
und Polyorganosiloxan

3.4. Poröse Synthesefaserstoffe

Vergleichende Darstellung der einzelnen Strukturformen, insbesondere Dacron, Teflon, gewebter Silikonummi, Dacron- "Weavenit", einschließlich der Faserstoffbeschichtungen Polypropylenfibrillen, Dacronfibrillen auf Polyurethan, Dacronvelour und "Electrolour".

3.5. Mit Zellkulturen beschichtete Kunststoffe

Vergleichende Darstellung von autologem, fibrösem Bindegewebe, einer fetalen Fibroblastenkultur und der Fibroblastenkultur W1-38.

4. Ausblick

5. Literatur

6. Anhang

1. Einleitung

1.1. Themastellung

Für den chirurgischen Einsatz von Kunststoffen ist es wichtig, deren Verhalten gegenüber Blut zu kennen. Dafür ist das Wissen um die Wechselwirkungen des Blutes mit seinen natürlichen Kontaktflächen Voraussetzung.

Eine Betrachtung unter vorwiegend chemischen Gesichtspunkten mindert nicht die Bedeutung hämodynamisch-physikalischer Komponenten, wie z.B. Strömungsverhältnisse, Scherkräfte und mechanische Qualitäten des künstlichen Materials.

2. Physiologische Vorbemerkungen

2.1. Wechselwirkungen des Blutes mit natürlichen und künstlichen Kontaktflächen

Blut wird als Suspensionslösung beschrieben, deren Verhältnis Plasma/Blutzellen 55:45 % beträgt. Vorwiegend der Karbonat-Bikarbonatpuffer hält die Reaktion des Blutes schwach alkalisch. Im Plasma, welches zu 90 % aus Wasser besteht, sind Proteine (6-8 %, davon 0,4 mg/100 ml Fibrinogen) und Proteinfragmente, Glucose, Lipide, Hormone, Enzyme, anorganische Substanzen und gelöste Gase vorhanden.

Die Blutzellen, wie Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sind im Plasma suspensiert. Die Stabilität der Suspensionen im Gefäßsystem wird durch eine negative Ladung sowohl der einzelnen Blutelemente, als auch der Gefäßintima gewährleistet.

An der Blut-Endothel Grenzfläche bildet sich eine elektrische Doppelschicht (Helmholtz-Gony) von annähernd $4-10 \text{ \AA}$ aus, was von der jeweiligen Elektrolytkonzentration abhängig ist. Die Nettoladung des Endothels wird mit -3 bis -13 mV angegeben (146).

Die normale Intima der Aorta ist 100 - 130 μ dick, wovon das Endothel 1 μ mißt. Das subendotheliale Gewebe ist aus Fibroblasten und Kollagen aufgebaut (127). Die innere Gefäßwand ist eine natürliche Kontaktfläche des Blutes, die elektrochemisch eine organisierte, poröse, semipermeable und in Hinsicht auf die Adventitia negativ ausgerichtete Schicht darstellt, welche in der Lage ist, Ionen reversibel zu adsorbieren und auszutauschen (104, 143). Die elektrische Potentialdifferenz der normalen Gefäßwand mißt zwischen Intima und Adventitia -1 bis -5 mV (141). Die Negativität wird insbesondere von Amin-, Carboxyl- und Sulfhydrylgruppen bestimmt. Die Gefäßwand besteht hauptsächlich aus Proteinen. Als Intimabaustein ist neben anderen Mucopolysacchariden Heparin mit seinen anionischen Sulfatgruppen hervorzuheben.

Die Porengröße liegt bei 20 - 50 $\text{\AA}$, und die Poren sind untereinander im Endothel verbunden (147). Ihre Negativität wird durch den pH stark beeinflusst. Wird dieser kleiner, werden die Poren negativer.

Der Transport verläuft aber nicht nur durch die Poren, sondern auch transzellulär. Transmurale Elektroosmose ist zur Aufrechterhaltung der Oberflächenladung wesentlich. Erwähnenswert ist, daß das Endothel der v. cava inferior eine größere Fraktion als in der Aorta darstellt (143). Auf der venösen Seite wird eine schnellere Metabolisation als im arteriellen Strombett beobachtet (51).

Die elektrochemischen Faktoren, wie Ionenkonzentrationen, Gleichgewichte, Strömungspotentiale und Leitfähigkeiten kontrollieren zusammen mit den hämodynamischen Komponenten, wie sie das Hagen-Poiseuillesche und "Ohmsche Gesetz" unter gewissen Voraussetzungen beschreiben, die Integrität der Gefäßwand und deren antithrombotische Kapazität.

Wird die Kontinuität des Endothels unterbrochen, so können sich an jener subendothelialen Stelle Thrombozyten anlagern (71, 154) und zur Bildung eines weißen Thrombus führen (112, 113).

Die Abb. 1 zeigt ein Gefäßwandmodell, welches von Sawyer und seinen Mitarbeitern entworfen wurde.

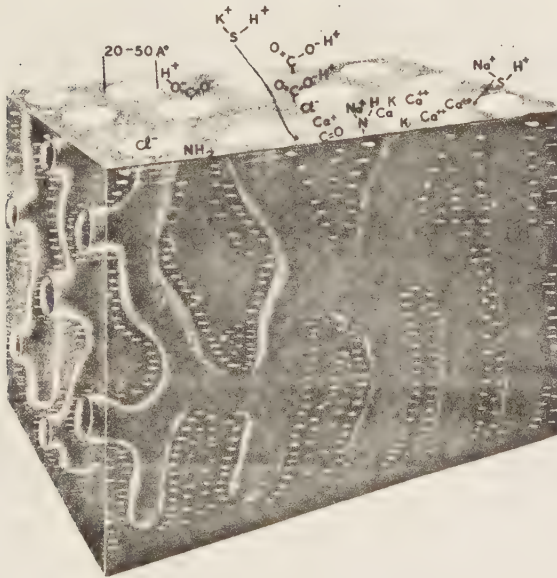


Abb. 1 Blutgefäßwandmodell (Sawyer (143))

Der Kontakt von Thrombozyten mit Substanzen wie Kollagen (1, 176), Thrombin, ADP (154) u.a. führt zur Freisetzung von Stoffen, welche z.T. rückwirkend die Thrombozyten zu einer Freisetzung stimulieren. Solche Substanzen sind ADP, ATP, Plättchenfaktor 3 und 4, Enzyme, Fibrinogen, K^+ und andere (67, 96, 114), wobei dem ADP eine besondere Rolle für die Aggregation der Thrombozyten zufällt (35, 63). Wichtig ist, daß auch künstliche Oberflächen derartige Reaktionen auslösen. Weiße Thrombi entstehen bevorzugt auf der arteriellen Seite, weil u.a. relativ viel Thrombozyten durch die schnellere Blutgeschwindigkeit in kurzer

Zeit zum Aufbau bereitgestellt werden.

Die alternative Theorie der Thrombogenese beschreibt eine kaskadenförmige Aktivierung von Gerinnungsfaktoren durch Substanzen wie Kollagen (175), so auch durch künstliche Oberflächen. Die Kaskade beginnt mit der Adsorption des Faktors XII und XI (119) und deren nachfolgende Aktivierung. Aus der Aktivierung folgt Vroman (165) eine Strukturveränderung des Faktors XII, wobei hydrophobe Gruppen frei werden, um apolare Gruppen des Faktors XI zu binden. Anschließend sukzessive Aktivierung der einzelnen Faktoren, Anwesenheit von Ca^{++} und Phospholipid (97) läßt schließlich ein unlösliches Fibrinpolymer entstehen. Bei Einlagerung der Erythrozyten bildet sich hier ein roter Thrombus. Dieser Gerinnungsthrombus entsteht bevorzugt bei reduzierten Strömungsverhältnissen.

Den Kontakt von Kunststoffen mit strömendem Blut (s. Abb. 2) erhellt die Vorstellung einer initialen, irreversiblen Adsorption von Plasmaproteinen (126), welche die unphysiologische Oberfläche innerhalb von wenigen Sekunden als geladene makromolekulare Schicht von 30 - 60 Å Dicke (167) belegen und die nachfolgenden Reaktionen bestimmen. Der Proteinhülle besteht vorwiegend aus Fibrinogen (5, 170), was nicht denaturiert sein muß (168). Dabei soll Fibrinogen keine Beeinflussung durch Antifibrinogen erfahren (170). Es erfolgt darauf eine weitere Proteineinlagerung von hauptsächlich Fibrinogen (5) oder γ -Globulinen (127, 138), die nach den chemisch-physikalischen Gegebenheiten der Kunststoffoberfläche ausgerichtet sind (6). Wenige Minuten danach verkleben Thrombozyten an der Fibrinogenschicht (30), was besonders an nativem Fibrinogen geschieht (170). Thrombozyten benötigen gewissermaßen Proteine als Cofaktor um sich abzulagern. Adsorbiertes Albumin kann im Gegensatz dazu als Antagonist für eine Thrombozytenadhäsion angesehen werden (93, 111, 138). Eine Aggregation adhärenter Thrombo-

zyten führt schließlich zur Thrombenbildung und oberflächenabhängiger Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (168).

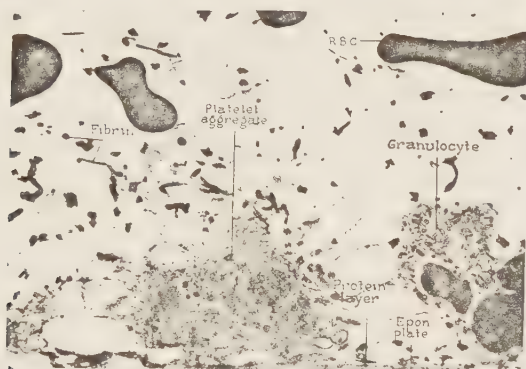


Abb. 2 Initiale histologische Erscheinungen des Blutes an der künstlichen Oberfläche (Gott et al. (39)).

Vroman stellte keine Wechselwirkungen zwischen der Fibrinogen- und Faktor XII- Adsorption fest (169), obwohl die Reaktion des Blutes auf eine künstliche Oberfläche sich nach Baier (7) wahrscheinlich nach der Struktur der plasmatischen Initialschicht auf dieser Fläche richtet.

Eine wichtige Rolle fällt der elektrischen Ladung auf Kunststoffoberflächen zu. Auf leitenden Oberflächen kann die elektrische Ladung Fibrinogen zu Fibrin polymerisieren lassen. Nach Stoner (157, 158) handelt es sich um die elektrochemische Ladungsübertragung durch Teile der Gerinnungskaskade. Eine Nettooberflächenladung ist ein weiterer Grund für die Aktivierung des Faktors XII, welche durch positive Moleküle gehemmt werden kann (120).

Direkte Thrombozytenablagerung an Kunststoffen wird von Lyman (91) und Baier (5) in Abhängigkeit zur freien Oberflächenenergie gesehen. Im Blutstrom erscheint der primäre Kontakt von Proteinen mit der künstlichen Oberfläche quantitativ wahrscheinlicher (5,31).

Der initiale Proteinbelag beeinflusst die elektrischen Eigenschaften auf der Oberfläche. Gleichzeitig wird dadurch auch für verschiedene Materialien das Zetapotential und die kritische Oberflächenspannung angeglichen.

Die Benetzbarkeit polarer Oberflächen nimmt mit der Adsorption von Proteinen ab, während sie für apolare Flächen zunimmt (166).

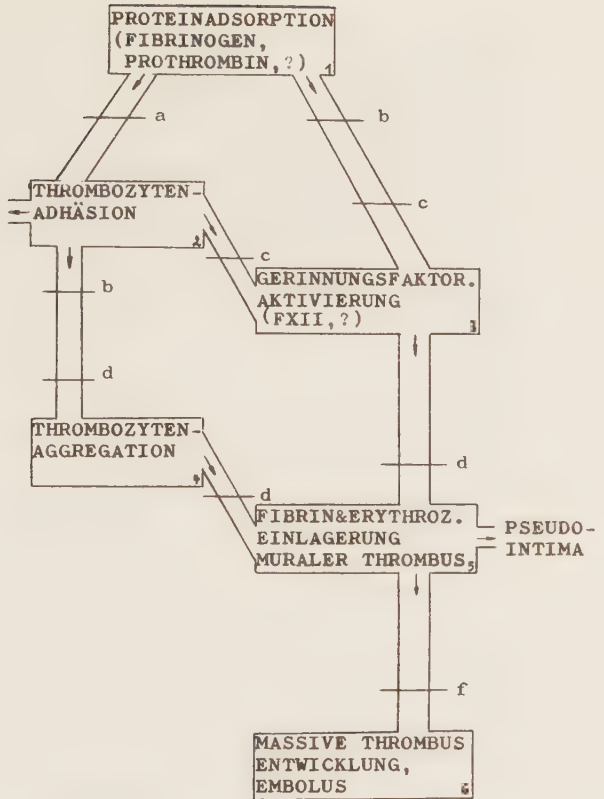
Die komplexe Funktion der Proteinbeschichtung wirkt sich auch auf Erythrozyten aus, deren Deformation und Reaktion durch Kunststoffoberflächen vermieden werden muß. Ihre mechanische Zerstörung, die sich im Hb- und LDH-Anstieg manifestiert, kann durch eine Albuminbeschichtung verhindert werden (37).

Stormoken (159) beschrieb den Einfluß wachsender Hämolyse auf eine verkürzte Lebensdauer von Thrombozyten und der Reduzierung ihrer Klebrigkeit bei Patienten mit künstlichen Herzklappen.

Künstliche Oberflächen zeigen auch traumatische Effekte an Leukozyten, die morphologische, metabolische und funktionelle Alterationen hervorrufen (79).

Die Abb. 3 gibt schematisch die Wechselwirkungen an der Blut/Kunststoff-Kontaktfläche wieder. Gleichzeitig sind hemmende Maßnahmen zur Verhinderung einer Thrombusentwicklung beschrieben und zwei Wege zu einer "passiven" Kunststoffoberfläche aufgezeigt.

DYN. GLEICHGEW.
ZWISCHEN BLUT
UND PROTEIN-
SCHICHT



Hemmende Maßnahmen:

- a - Vorbeschichtung mit Protein. Hydratisiertes Polymer.
- b - Auswahl einer bestimmten Oberflächenbeschaffenheit.
- c - Antikoagulierende Maßnahmen an der Grenzschicht.
- d - Geringe Oberflächenenergie; hohe negative Ladung oder langsame Erosion einer oberflächenschicht.
- e - "Vorgerinnung" an der Kunststoffoberfläche.

Abb. 3 Wechselwirkung an der Blut/Kunststoff-Kontaktfläche
(nach BAIER, R.E. (4), verändert)

2.2. Allgemeine Erläuterung zur Chemie der Polymere.

Die Synthese makromolekularer Stoffe erfolgt durch drei Polyreaktionen: Polymerisation, Polykondensation, Polyaddition. Jedesmal werden multifunktionelle Ausgangsstoffe zu Ketten aneinander gereiht, wobei man bei identischen Segmenten von Homopolymeren und bei unterschiedlichen von Copolymeren spricht. Die Polymerketten lassen sich untereinander verzweigen und vernetzen, was ihre chemophysikalische Eigenschaft mitbestimmt.

Verzweigungen können bei allen Polyreaktionen entstehen. Bifunktionelle Verbindungen verzweigen sich in Gegenwart von multifunktionellen Ausgangsstoffen. Verzweigte Makromoleküle sind im Gegensatz zu vernetzten Polymeren löslich. Die Vernetzung schafft ein dreidimensionales räumlich angeordnetes Netzpolymer aus Molekülen mit drei und mehr Verknüpfungsstellen. Abhängig vom Vernetzungsgrad lassen sich makromolekulare Stoffe bei bestimmten Temperaturen verformen. Unvernetzte Moleküle bezeichnet man entsprechend ihrer plastischen Verformbarkeit als Thermoplaste. Schwach vernetzte Moleküle sind reversibel verformbar und werden Elastomere genannt. Stark vernetzte Moleküle sind thermisch nicht mehr verformbar (Duroplaste).

Für den chirurgischen Gebrauch liegen diese Polymere meist als stoffartiges Fasergewebe, Schaum oder Folien vor. Sie unterscheiden sich von den kommerziellen Kunststoffen im wesentlichen durch den Grad ihrer Reinheit ("medical grade").

Die Polymerisation läßt aus ungesättigten Monomeren, wie Acrylnitril, Propylen, Äthylen, Styrol, Molekülketten aus Kohlenstoffatomen entstehen. Für die Startreaktionen werden Wärme, Licht oder besondere Initiatorsubstanzen benutzt.

Einige Möglichkeiten der chemischen Variationsbreite seien am Beispiel der Polymerisation der Vinyl-Gruppe aufgezeigt. Hier führt einfache Polymerisation zu Vinylpolymeren, bei

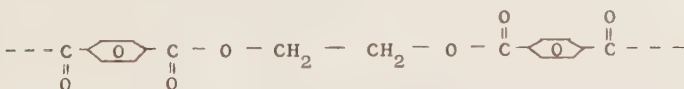
denen durch Substitution der H-Atome die verschiedensten Kunststoffe entstehen. Durch radikalische Polymerisation von Äthylen wird Polyäthylen erhalten. Tritt ein Chloratom an Stelle eines Wasserstoffes, entsteht Polyvinylchlorid. Der Ersatz eines H-Atoms durch CH_3 ergibt Polypropylen und die Besetzung mit Fluoratomen wird Polytetrafluoräthylen (Teflon) benannt. Die Alteration der Vinylkette durch Bindung ganzer Gruppen kann zum Beispiel zu Acrylaten führen. Polyaddition und -Kondensation zeigen keine einheitliche Kohlenstoffkette wie die Polymerisationsprodukte, sondern schließen verschiedene Gruppen (z.B. Ester oder Amide) ein. Durch Polyaddition werden Polyurethane und Epoxidharze hergestellt.

Die Polykondensation ermöglicht die Herstellung von Polyester (Dacron, Mylar, Polyamide (Perlon, Nylon)) und Silikonen (Silastic).

Die Vielzahl der im Folgenden genannten Eigennamen von Synthesefaserstoffen läßt sich in drei chemische Hauptklassen auflösen:

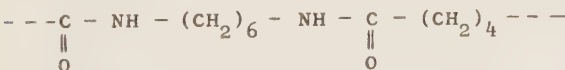
Polyesterfasern

z.B. Dacron, Mylar (Polyäthylenterephthalat)



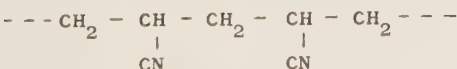
Polyamidfasern

z.B. Nylon 6.6 (Adipinsäure + Hexamethyldiamin)



Polyacrylfasern

z.B. Orlon (Polyacrylnitril)



Die Abhängigkeit der Blutverträglichkeit eines Kunststoffes von seiner Oberflächenstruktur wird wesentlich durch die Herstellungs- und Aufbereitungsverfahren bestimmt, welche unterschiedliche Strukturen und chemische Zusammensetzungen zulassen. Diese Auffassung vertraten Nyilas et al. (125) nach der Untersuchung des Verhaltens von unterschiedlich behandeltem Silikongummi (Silastic 372) gegenüber standardisierten Lösungen und Blut.

Die Oberflächenstruktur wird wiederum durch die inter- und intramolekularen Wechselwirkungen bestimmt und muß nicht immer mit der Gesamtheit der Molekülanordnung der Matrix übereinstimmen.

2.3. Anforderungen an den Kunststoff.

Für den Einsatz in Kreislaufunterstützungssystemen, Gefäßprothesen oder als künstliches Herz muß ein dauerhafter Kunststoff mit guter Blutverträglichkeit neben anderen befriedigenden physikalischen und chemischen Eigenschaften gefordert werden. Das Material sollte biologisch inaktiv und gewebstolerant sein. In Bezug auf Blut heißt das, daß Protein nicht alteriert wird und Enzymsysteme und Funktion der Blutzellen erhalten bleiben. Gegenüber den industriellen Kunststoffen muß ein hoher Reinheitsgrad vorhanden sein. Bei gleichzeitiger mechanischer Stabilität soll das Material genügend flexibel sein und sich ohne Veränderungen dem Sterilisationsprozeß unterwerfen lassen.

Ein Hauptproblem für die Herstellung eines derartigen chirurgisch verwendungsfähigen Kunststoffes liegt immer wieder bei den ungenügend antithrombotischen Qualitäten (65,136). Die medizinische Forderung für Blutkompatibilität eines Kunststoffes würde die funktionelle Annäherung an die physiologischen Kontaktflächen beinhalten und so Ladungsdichte, geringe freie Oberflächenenergie und hydrophile Komponenten mit einschließen.

Es gibt noch wenige endgültige Informationen über die Wechselwirkungen zwischen Kunststoffoberflächen und den einzelnen Blutfraktionen.

Die Abb. 4 zeigt den Stellenwert des Koagulationsfaktors innerhalb der Biokompatibilität von Kunststoffen. Für das künstliche Herz handelt es sich vorwiegend um ein Langzeitproblem.

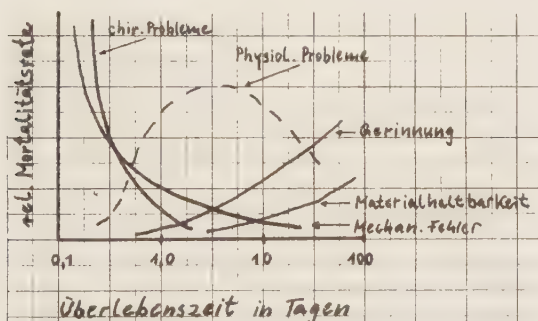


Abb. 4 (Nach Nosé und Kolff (117)).

2.4. Testverfahren.

R.J. Hegyeli (61) hat darauf hingewiesen, in welchen Grenzen sich die derzeit verfügbaren Tests bewegen und wie schwierig eine Standardisierung neuer Materialien ist. Als Beispiel sei auf die gegensätzlichen Aussagen über die Thrombogenität von TDMAC-heparinisiertem Silikongummi durch Tanzawa (161) und Gott (42) hingewiesen, die vermutlich in den unterschiedlichen Testverfahren begründet ist.

Die im folgenden angeführten Testmethoden geben eine Auswahl der momentan gebräuchlichen Verfahren.

Der grundlegende in vitro Test ist die Bestimmung der Gerinnungszeit nach Lee-White (85), der oft in modifizierter Form

ausgeführt wird. Ein neues Verfahren bietet auch die Ermittlung des Gerinnungszeit-Index nach der kinetischen Methode. Mit der Rekalzifizierungszeit wird ebenfalls die Gerinnungszeit bestimmt. Die partielle Thromboplastinzeit (131) läßt eine plastische Gerinnungsstörung (intrinsic) erkennen. Die Thrombozytenaggregation wird in plättchenangereichertem Plasma bestimmt, um ein Maß für die Verklebung untereinander und an künstlichen Oberflächen zu erhalten. Die Plättchenadhäsion kann durch den Lyman-Zelltest oder quantitativ auch nach der Methode von Mason und Gilbey (101) bestimmt werden. Plasmaanalysen auf Thrombozytenbestandteile (Enzyme, Serotonin, Nukleotide, K^+ und Ca^{++}) können Aufschluß über destruktive Wechselbeziehungen mit der Kunststoffoberfläche geben (67).

Für die Beurteilung der Thrombosebereitschaft eines Materials in vivo sollte der Blut/Luft-Kontakt vermieden werden. Mit dem vena-cava-Ringtest (41) und dem renalen Embolus-Test (76) kann das Ausmaß der Thrombogenität auch makroskopisch erfaßt werden. Die Implantation von Testmaterial in den rechten Vorhofsdiastase ebenfalls der Ermittlung von Unterschieden zwischen Plastikoberflächen in Bezug auf ihre Thrombosebereitschaft (40).

La Farge und Bernhard (81) erlaubte ein by-pass-System die in vivo Messung chemischer Veränderungen des Blutes durch einen Kunststoff.

Diese meßbaren Kriterien werden eine Aufwertung erfahren, wenn die grundlegenden Einzelheiten der Wechselbeziehungen zwischen Blut und Kunststoffoberfläche hinreichend bekannt sind.

Vena cava inferior Ringtest (45)

Der Ring hat eine Länge von 9 mm, einen äußeren Durchmesser von 8 mm und einen inneren Durchmesser von 7 mm. Die Wand-

dicke wird jeweils dem zu prüfenden Material angepaßt. Der Ring besteht entweder völlig aus dem Testmaterial oder ist damit beschichtet. Die Ringform ist so gearbeitet, daß keine Störung der Blutströmung hervorgerufen wird. Die Implantation erfolgt in die v. cava inf. von Hunden für zwei Stunden bzw. bei befriedigendem Verlauf für zwei Wochen. Dieser Test erfaßt quantitativ die Thromboseauslösung durch Kunststoffoberflächen im venösen Strombett.

Eine einfache Methode für die Beurteilung thromboresistenter Kunststoffe stellt die in vivo Messung des Blutdurchflusses (174) dar.

Die Benutzung der äußeren Jugularvene vermeidet hier das Risiko einer Thoracotomie und erlaubt eine zweimalige Benutzung des Versuchstieres.

Renaler Embolus Test (77)

Die Implantation eines 8 - 10 mm langen Ringes mit dem inneren Durchmesser von 7 mm erfolgt in die Aorta abdominalis zwischen Abgang der a. renales und a. mesenterica sup. Durch subtotale Ligation der Aorta unterhalb der a. renales wird der Blutstrom vom Ring zum größten Teil durch die Nieren gelenkt.

Die Strömungsgeschwindigkeit wird dabei gleichzeitig verlangsamt.

Thrombosierung am Ring oder Embolusbildung mit konsekutivem Infarkt der Niere kann makroskopisch und mikroskopisch beurteilt werden.

Plasmaenzyme und Proteine (51)

Eine gekämmerte Einrichtung aus Silikongummi ermöglicht die Gewinnung von Plasma aus Blut in einem geschlossenen Testsystem. Damit wird der Kontakt zu störenden Einflüssen vermieden. Das zu prüfende Material befindet sich in einer Kammer des Systems in ständiger Bewegung und wird bei einer

Temperatur von 37° C gehalten. Die Plasmaproben werden in Abständen von 0, 24 und 48 Stunden erneuert.

Die Untersuchung des Plasmas mit Hilfe der Immundiffusion erfolgt auf Änderungen in der Proteinkonzentration und in den Enzymaktivitäten.

Die Methode erfaßt Plasmaproteine wie: Transferrin, Cäroluplasmin, Fibrinogen, die Immunglobuline, A, M und G, Präalbumin, Albumin, α - und β -Lipoproteine, α -Glykoprotein, β -2-Glykoprotein, α -1-anti-Trypsin, Haptoglobin, Hämopectin, β_{1c} / β_{1a} Globulin und α -2-Makroglobulin.

Die kolorimetrische Untersuchung von Enzymen bezieht sich auf: GPT, GOT, Iso-Citrat-DH, LDH, Cholinesterase, Amylase, saure und alkalische Phosphatase, Lipoproteinlipase und Cholesterol.

Kinetische Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeit

Der Gerinnungszeitbestimmung nach Lee-White (85) steht die kinetische Methode (72) gegenüber. Nosé et al. halten sie für weniger aufwendig und auf alle steifen, elastischen, hydrophoben und hydrophilen Kunststoffe anwendbar.

Gemessen wird die Thrombusgröße nach 0, 1 M CaCl_2 Zugabe (0,03 ml) zu 0,3 ml Citratblut vom Hund, welches dem Testmaterial bei 37° C ausgesetzt ist. Die Reaktion wird mit Wasser beendet, der Thrombus fixiert und gewogen. Die Thrombusformation wird gegen die Zeit aufgetragen und die Gerinnungszeit als Beginn des Plateaus der Kurve definiert. Zum Vergleich mehrerer Gerinnungszeiten bei verschiedenem Blut kann man den Gerinnungszeiten-Index verwenden. Dieser ergibt sich aus dem Verhältnis der Gerinnungszeit des Testmaterials zur Gerinnungszeit eines Standardmaterials, z.B. Glas.

Kontaktwinkelmessung (155, 179)

Diese Messung läßt Änderungen der Oberflächenbeschaffenheit

fester Materialien erkennen und erlaubt ihre Einordnung. Gemessen wird der Winkel, den die äußere Tangente einer definierten Flüssigkeit (z.B. Wasser) mit der Unterlage bildet. Ein kleiner Winkel zeigt große Benetzbarkeit des Materials an. Zisman (179) hat den Winkel mit der kritischen Oberflächenspannung graphisch korreliert.

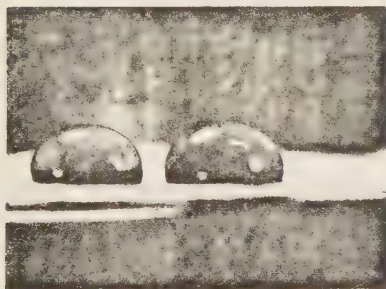


Abb. 5 heparinisierte Oberfläche Abb. 6 nicht-heparinisierte Oberfläche

(Abb. 5 und 6 : Uy, S. und Kammermeyer, K. (164)).

3. Kunststoffe

3.1. Beschichtete Kunststoffe

3.1.1. Heparinisiertes Silikonelastomer (Silastic)

Silikongummi besteht chemisch zum größten Teil aus Polydimethylsiloxan und SiO_2 - Teilchen zur mechanischen Verstärkung. Wie fluorinierte Polymere, z.B. Teflon oder Polyäthylen, bindet auch der elastomerähnliche Silikongummi keinen kolloidalen Graphit (164), der bei steifen Kunststoffen, z.B. Polycarbonat und Polymethylmethacrylat, eine mögliche Vorbehandlung zur Heparinisierung darstellt.

Da seine Verwertung auf Grund der guten Gewebeverträglichkeit (17) vielversprechend ist, wendeten R.L.Merker und Mitarbeiter (103) ein spezielles Verfahren, die sogenannte Solvent-swelling Technik, an. Die freien Hydroxylgruppen des bei hohen Temperaturen vulkanisierten Silikon-gummis wurden mit γ - Aminopropyltriaethoxysilan zur Reaktion gebracht. Darüber konnte dann Heparin mit seinen Sulfatgruppen an die Kunststoffoberfläche gekoppelt werden.

Die antithrombotische Eigenschaft kann erhöht werden, wenn Heparin gleichmäßig an der Oberfläche verteilt und auch in das Polymer selbst eingebracht wird. Damit wird die Eluierung von Heparin durch Blut reduziert.

Bei der in-vitro Erprobung von Silastic 372 wurden im modifizierten Lee-White-Test Gerinnungszeiten von 6 - 6,5 min gemessen. Die Behandlung mit APTES/NaHep verlängerte die Gerinnungszeit auf > 1 Stunde.

Plasmaproteine, Cholesterol und auch Enzymaktivitäten zeigten keine bemerkenswerten Veränderungen (23, 103).

Der in-vivo v. cava Ringtest von 2 Stunden Testdauer ergab zwei völlig freie Testringe und bei einem dritten zeigte sich eine minimale Fibrinablagerung. Bei der Testdauer von 2 Wochen blieben zwei Ringe frei, einer war mit einem kleinen Thrombus belegt und zwei waren fast vollständig thrombosiert.

Erwähnt werden soll der Versuch einer konvalenten Bindung von N- bis (β - hydroxyäthyl) - γ -aminopropyltriaethoxysilan durch Einmischung in das Elastomer (103). Hier nahm im Gegensatz zu der Verwendung von γ -Aminopropyltriaethoxysilan die in-vitro Gerinnungszeit nach Heparinkopplung ab.

In-vivo Ringtests an der v. cava ergaben minimale Thromben in drei Ringen beim 2 Stunden-Versuch und für den 2 Wochen-test zwei thrombosierte und drei freie, nicht thrombosierte Ringe.

3.1.2. Heparinisierung von Silikongummi durch Ionenaustauscherharz

Die Heparinisierung von Silikongummi ist durch die Anwendung von Ionenaustauscherharz vereinfacht worden. Uy und Kammermeyer (164) ersetzten dadurch den Zweistufenprozeß der GBH-Beschichtung. Silikongummi wurde mit anionischem Austauscherharz beschichtet und danach einer verdünnten Heparinlösung ausgesetzt. Über die quaternären Ammoniumgruppen des Harzes (bes. Amberlite XE - 255) konnte Heparin gebunden werden (= Silikongummi - AXH).

Je geringer der Vernetzungsgrad des Harzes und je kleiner seine Teilchengröße war, desto größer war die Menge adsorbierten Heparins. Die Bindung erwies sich gegenüber GBH-Beschichtungen stabiler, da Heparin kaum ausgeschwemmt wurde.

Die Benetzbarkeit der Silikongummioberfläche vergrößerte sich durch die Heparinisierung.

Die Messung von Gerinnungszeiten (human. Vollblut bei Raumtemperatur) ergab Werte von mehr als 480 min. für heparinisierten Silikongummi, Kontrolloberflächen aus unbeschichtetem Silikongummi 20 min. und Glas 4 - 6 min.

Implantation eines Silikongummi - AXH - Röhrchens in die v. cava eines Hundes ließ nach einer Stunde ein freies Lumen erkennen. Die unbeschichtete Außenseite zeigte thrombotische Formationen.

3.1.3. Heparinbindung durch TDMAC oder TCMAC

Ein weiteres Verfahren Heparin an die Oberfläche von Kunststoffen zu binden wird von Grode, Falb und Anderson (49)

beschrieben. Außer auf Silikongummi wendeten sie die Methode auf gängige prosthetische Materialien wie Polyurethan, Polyäthylen, PVC und Teflon an.

Die ionische Bindung von Heparin ermöglichte wasserunlösliche, quartäre Ammoniumsalze: Tridodecylmethylammoniumchlorid (TDMAC) als kationisches, oberflächenaktives Agens oder Tricaprylmethylammoniumchlorid (TCMAC).

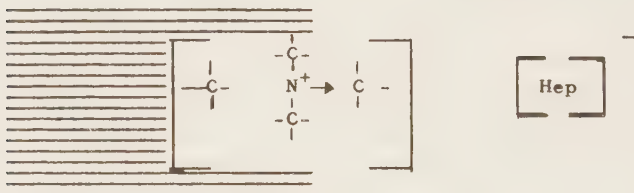


Abb. 7 Heparinbindung über die Struktur einer quarternären Ammoniumverbindung an einer Kunststoffoberfläche.

Das Material wurde zunächst in die Salzlösung getaucht und anschließend einer Heparinlösung ausgesetzt. Die so TDMAC/Heparin behandelten Kunststoffe wurden mit Humanblut nach einem modifizierten Lee-White Test beurteilt. Dabei bewiesen Kunststoffe mit Zeiten von über einer Stunde die Stabilität der TDMAC/Hep Imprägnation. Dreistündiger Verbleib in Rinderplasma ergab z.B. für Polyurethan 98 % Heparin-Retention, für Polyäthylen 94 % und für Polyvinylchlorid 95 %.

Für Silikon-TDMAC/Hep wurden von verschiedenen Gruppen v. cava Ringtests und andere in-vivo Tests durchgeführt. Die durchschnittlich thrombusfreie Zeit betrug 2 Wochen.

Ionisch gebundenes Heparin hat eine geringere Stabilität als die kovalente Verknüpfung. Bei dem Versuch ionisch gebundenes Heparin einer Lösung mit hoher Na Cl-Konzentration auszusetzen, wurde fast die Hälfte des Heparins von der Oberfläche entfernt. Im Gegensatz dazu verblieb kovalent gebundenes Heparin am Kunststoff.

Die kovalente Bindung wird über Heparinderivate erreicht, welche mit Aminogruppen auf der Kunststoffoberfläche reagieren. Besonders günstig erscheint dafür Heparincyanchlorid (49).

Grode, Falb und Crowley (50) beschreiben zwei Wege der kovalenten Verknüpfung, wobei es sich einmal um ein wässriges System und zum anderen um einen Öl-löslichen TDMAC/Heparin-Komplex handelt. In Bezug auf die Thromboseresistenz ist dem wässrigen System der Vorzug zu geben.

Bei derart kovalent gebundenem Heparin zeigte sich im modifizierten Lee-White Test keine Thrombosebereitschaft. In vivo blieben drei getestete v. cava Ringe für 2 Stunden völlig frei von thrombotischen Ablagerungen. Der chronische 2 Wochen-Test zeigte vier völlig freie Ringe, ein fünfter war thrombosiert.

Die Beziehung zwischen Plättchenaggregation und TDMAC/Heparin behandelten Oberflächen besteht darin, daß die Aggregation mit steigender Anzahl freien, quartären Ammoniums (→ zunehmende Rauheit der Oberfläche (62)) an der Oberfläche zunimmt. Ein hoher TDMAC-Gehalt an der Kunststoffoberfläche läßt die Plättchen besonders in der Initialphase aggregieren.

Um eine minimale Adsorption zu erhalten, sollte demnach TDMAC so klein wie möglich gehalten werden.

Eine bemerkenswerte Zerstörung der Blutplättchen selbst, gemessen an der sauren Phosphatase und dem Plättchenfaktor III, wurde nicht beobachtet.

Für die Reaktion mit Lipiden und Lipoproteinen ergab sich ebenfalls eine direkte Abhängigkeit von der Konzentration an TDMAC. Nach einer Initialphase stellen sich allmählich Gleichgewichte ein.

Die durch TDMAC verursachte starke Wechselwirkung zwischen Lipiden und Kunststoffoberfläche konnte durch die Anwesenheit von Heparin abgeschwächt werden und nahm durch Auswaschen von TDMAC noch weiter ab. Besonders betroffen waren α - und β -Lipoproteine, die innerhalb von 24 Stunden stark reduziert wurden.

Die Abb. 8 und 9 veranschaulichen die Wirkung von TDMAC-Oberflächen auf den Lipidspiegel und die Thrombozytenaggregation.

Starke Denaturierung von Lipoproteinen wurde bei Silikongummi beobachtet, der nach dem Zweistufenprozeß behandelt war (52). Demgegenüber ergab sich für mit der Einstufenmethode behandelten Silikongummi keine bemerkenswerte Veränderung bei 21 getesteten Plasmaproteinen, Cholesterol- und Enzymkonzentrationen (86).

Dies wird auf beträchtliche Heparinausschwemmungen zurückgeführt. Versuche, die Heparinausschwemmung zu reduzieren, indem die heparinisierten Oberflächen in Glutaraldehydlösung die Vernetzung der Heparinmoleküle bewirkten (82), waren erfolgreich.

Rea et al. (132) berichten über den Stillstand der Heparinausschwemmung nach Vernetzung und damit verbundener Normalisierung der Gerinnungswerte ihrer Versuchstiere (Anwachsen der Überlebensrate auf 100 %).

Die in einem vereinfachten Einstufenprozeß (86) entwickelten TDMAC- oder TCMAC-Heparin Komplexe sind auf verschiedenen Polymeren erprobt worden. Dabei erkannte man, daß das Verfahren für Cellophan und Polypeptidfolien ungeeignet ist. Der TCMAC-Komplex wird auf Grund seines alkoholischen Lösungsmittels bei der Verwendung von Silikongummifolien vorgezogen. Um in Lösung zu gehen, benötigt TDMAC hohe Toluolkonzentrationen, welche destruktive Wirkungen (Schwellung oder Rissigkeit) auf Silikongummi und Polykarbonate zeigt (132).

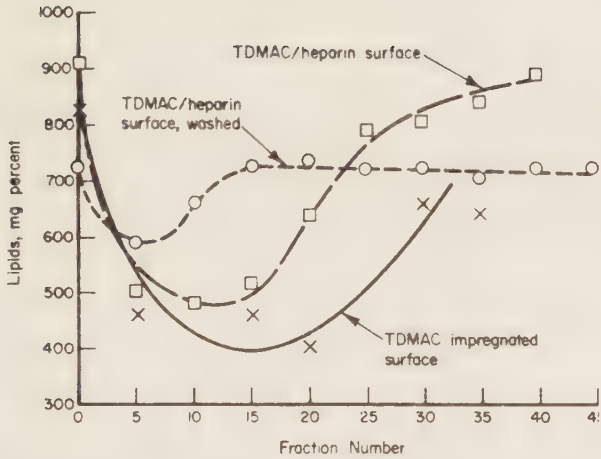
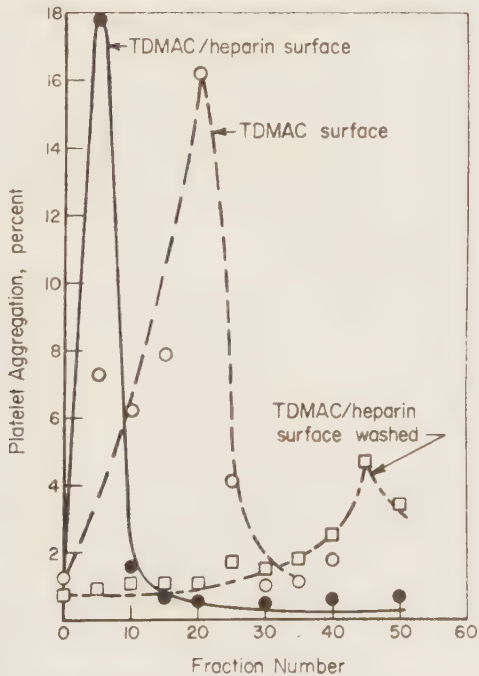


Abb. 8 Wirkung von TDMAC-Oberflächen auf den Plasmalipidspiegel. (GRODE, S., FALB, R., and ANDERSON, S. (49))

TDMAC/Hep.: ———
 TDMAC : ———
 TDMAC/Hep. ausgewasch.: - - - - -



TDMAC/Hep.: ———
 TDMAC : ———
 TDMAC/Hep. ausgewasch.: - - - - -

Abb. 9 Wirkung von TDMAC-Oberflächen auf die Aggregation von Thrombozyten. (GRODE, S., FALB, R., and ANDERSON, S. (49))

3.1.4. Flexibles, heparinisiertes Polypropylen

Die Schwierigkeit der Graphitapplikation auf flexible Materialien zum Zwecke der Heparinisierung kann durch die Verwendung von Polystyrol umgangen werden (44). Der Vorteil liegt in der Vielzahl verschiedenartiger Kunststoffe, auf die das Verfahren angewendet werden kann (Tab.1).

Elastomere : Naturgummi

Silikongummi

Äthylenpropylengummi

Styrolbutadiengummi

Vinylpyridinbutadiengummi

Polyesterpolyurethan

Hydringummi

Thermoplaste: Polypropylen

Polyäthylen

PVC

Teflon (fluor. Kohlenstoffmater.)

Nylon

Steife Polymere und
Polym. mit
Hydroxygruppen

:PVA

Cellophan

Polystyrol

Tab. 1 (Gott et al. (44))

Die Heparinisierung der Kunststoffoberfläche erfolgt über die Bindung von chlormethyliertem Polystyrol, was durch Kopplung von Dimethylanilin oder Pyridin quarternisiert wird und so das Heparinmolekül ionisch bindet (Abb.10).

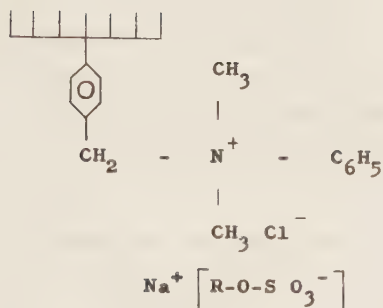


Abb. 10

In vitro Bestimmungen ließen an Hand von langen Gerinnungszeiten der heparinisierten Oberfläche gegenüber nicht heparinisiertem Material die Wirksamkeit des graphitlosen Heparinisierungsverfahrens erkennen.

Besonders die Thrombinzeit (Kontrollplasma 15 sec.; heparinisiertes Glas 1.200 sec.) ergab hohe Werte, welche von den Autoren mit einer geringen Ausschwemmung des Heparins von der Kunststoffoberfläche ins Blut erklärt wird.

Da heparinisierte Oberflächen Faktor XII und XII a (137) an sich binden, wird diese feste Bindung als Hemmung der Aktivierung der Gerinnungskaskade gesehen. Dabei soll die zusätzliche inaktivierende Adsorption des Faktors IX eine Rolle spielen.

Dimethylanilin- und pyridinheparinisierte v. cava Polypropylenringe ergaben völlige Thrombosefreiheit im chronischen 2 Wochentest. Lediglich ein mit Dimethylanilin behandelter Ring wies minimale Thrombosierung auf. Damit wird durch das graphitlose Heparinisierungsverfahren die Thrombogenität auch flexibler Kunststoffe beträchtlich vermindert.

3.1.5. Heparinisiertes, hydrophiles Polymer (H-RSD)

H. Tanzawa et al. (161) versuchten die Auffassungen über den antithrombotischen Effekt von Heparin an der Kunststoffoberfläche, entweder durch permanente Fixation an derselben oder durch beständiges langsames Ausschwemmen in das Blut zu wirken, in einem Material zu vereinigen.

Die Matrix lieferte ein Copolymer aus hydrophoben (Ppropf-copolymer R_3 = Vinylchlorid, Äthylen und Vinylacetat) und hydrophilen Elementen (SD = Methoxyäthylen-glycol-methacrylat und N, N-Dimethylaminoäthyl-metacrylat). Die N, N-Dimethylaminoäthylgruppen wurden über Äthylbromid quarternisiert, um eine ionische Bindung für Heparin (H) zu schaffen.

Die Freisetzung von Heparin aus dem Polymer ins Blut soll durch Dissoziation des ionischen Komplexes zwischen Heparin und kationischen H-RSD-Gruppen und Nachdiffusion dissoziierten Heparins durch die Polymermatrix kontrolliert sein. Der Wassergehalt bestimmt im wesentlichen die Diffusionsrate freien Heparins. Bei 30 % Wasserabsorption scheint die Bereitstellung freien Heparins durch Dissoziation mit dem Verbrauch ausgeglichen zu sein.

Unter zehn getesteten H-RSD Polymeren mit prozentual unterschiedlichen Gewichtsanteilen der Monomere, erwies das Verhältnis von ca. 70/30 Gewichts% R: SD mit 15 % adsorbiertem Heparin und 30 % Wasseradsorption die wirkungsvollste antithrombotische Aktivität.

In vitro wurde die Konzentration an ausgeschwemmten Heparin über die Thrombinzeit bestimmt. Tanzawa und Mitarbeiter (161) erkannten eine möglichst konstante Eluierungsrate von mindestens $4 \times 10^{-8} \text{ Gn/cm}^2/\text{min}$ für die Aufrechterhaltung der Antithrombogenität als notwendig an.

Für die in vivo Beurteilung wurde an Stelle eines Ringes ein Katheter (30 - 40 cm lang, 0,3 cm äußerer Durchmesser) für zwei Wochen in die v. cava eingebracht, den man nach Autopsie auf Thrombose hin untersuchte.

Das Material mit den oben beschriebenen Gewichtsanteilen ergab mit drei thrombusfreien und einem minimal thrombosierten Katheter die besseren Ergebnisse gegenüber prozentual anders verteilten Gewichtsverhältnissen.

Demselben Test wurde vergleichsweise auch TDMAC-heparinierter Silikongummi unterzogen, der sich hier als äußerst thrombogen erwies.

Teflonkatheter zeigten in einem anderen Zweiwochenversuch ebenfalls erhöhte Thrombogenität gegenüber H-RSD, was völlig frei blieb.

Die charakterisierten H-RSD Polymere blieben 4 Wochen und länger thromboseresistent. Ihre klinische Anwendung im cardiovasculären System wird getestet.

3.1.6. Heparinisierung von Epoxydverbindungen

Einen anderen Weg beschritten Salyer und Weesner (134, 135) bei der Heparinisierung von Epoxydverbindungen (Bisphenol-A-diglycidyläther und Propylenglycidyläther) und Polyurethanen. Das Heparin wurde hier in das Polymer eingemischt (z.B. kommen auf 100 Teile Polymer 7 - 8 Teile Heparin), um auch bei Erosionen der Oberfläche genügend Thromboseabwehr zu erhalten. Die antithrombotische Eigenschaft ist dann eine Funktion der Heparinkonzentration im Polymer.

Im modifizierten Lee-White Test stellt die Anzahl der Teströhrchen mit einer gerinnungsfreien Zeit von 30 min. ein Maß für die antithrombotische Aktivität dar.

Steigende Heparinkonzentrationen ergaben auch höhere Werte im Lee-White Test.

Die Tab. 2 gibt die ermittelten Werte für flexible Epoxydverbindungen wieder.

	Heparin (Gew.%)	Anzahl der gerinnungs- freien Perioden von 30 min.
	0	1
	1,5	3
	3,0	11
Tab. 2	8,0	26

Die Heparinaktivität blieb trotz mehrerer Waschvorgänge in Blut, Salzlösung und Plasma erhalten. Das Material hatte keine Wirkung auf Plasmaproteine. Bemerkenswerte Schädigung von Blutzellen und Plättchen fand nicht statt. Allerdings zeigten einige Plasmaenzyme verminderte Aktivität.

In vivo v. cava Ringtests von 2 Wochen ergaben für die oben angeführten flexiblen Epoxydverbindungen keine Thrombosierung bei vier Testringen mit 8 Gew.% Heparin. Die Verringerung der Heparinkonzentration von 8 auf 7 Gew.% löste leichte Thrombosierung in einem Ring aus.

Für steife Epoxydverbindungen bestand auch bei 8 Gew.% Heparin eine leichte Thrombosierung. Diese konnte durch eine zusätzliche ionische Bindung von Heparin über quartäre Amine an die Oberfläche beseitigt werden. Hierbei blieben alle fünf implantierten Ringe thrombosefrei. Es läßt sich feststellen, daß ein Wert unterhalb 3 Gew.% Heparin ungenügende Thrombosehemmung ergibt, und über 8 Gew.% Heparin die Dauerhaftigkeit für einen Langzeitgebrauch gemindert wird (134).

3.1.7. Heparinisiertes Dacron

An Polyesterfasern läßt sich Heparin über γ -Amino-propyl-triaethoxy-silan oder durch einen thermischen Prozeß binden (64). Letztere Methode erreicht eine größere Stabilität der Heparinbeschichtung gegenüber NaCl-Lösung.

Zunächst wird die äußere Oberfläche des Polyesterfilaments von Heparin beschichtet, wozu eine Lösung von Na-Heparinat und Hexadecylpyridiniumbromid verwendet wird. Dann ermöglicht kurzfristige Zufuhr von Hitze die Einbringung des Heparins in die Polymermatrix unter gleichzeitiger Fixierung.

In-vivo Versuche mit heparinisierten Dacron-Prothesen (2,5 mal 0,8 cm und mit äußerem Durchmesser von 1 cm) wurden an zehn Hunden vorgenommen. Während neun Transplantate innerhalb von einer bis vier Wochen thrombosierte, blieb eine Prothese mehr als neun Monate offen. Die Thromben wurden hauptsächlich an den Nahtstellen zur v. cava gefunden.

3.1.8. Urokinase - Heparin - Beschichtung

Mit dem Ziel, eine quantitative Verbesserung der antithrombotischen Eigenschaft zu erreichen, erarbeiteten B.K. Kusserow et al. (78) eine Kunststoffoberfläche, die sowohl mit gerinnungshemmenden Heparin als auch mit fibrinolytischer Urokinase belegt war. Als tragender Kunststoff diente Polyvinylchlorid (Tygon) mit einer Graphit-Innenbeschichtung. Urokinase und Heparin konnten adsorptiv an die graphitbeschichtete PVC-Oberfläche gebunden werden. Damit ergab sich folgende hypothetische Grundstruktur.

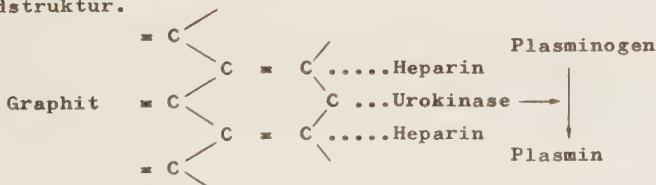


Abb. 11

Eine Variation der Ionenbeschichtung wurde durch die Bindung von Heparin über Benzalkoniumchlorid (Zepharin) vorgenommen, so daß sich ein Graphit-Urokinase-Benzalkoniumchlorid-Heparin-Mantel ergab. Die zweite Variante bestand in der zusätzlichen Anlagerung von tierischem Serumalbumin an Heparin.

Die Bestimmung des freien Plasmahämoglobins von heparinisierten Hundeblut nach 18 - 22 stündiger Rotation in den beschichteten Kunststoffteströhrchen ergab keine bedeutend gesteigerte Hämolyse. Dies traf auch für eine Graphit-Urokinase-Beschichtung ohne Heparin zu.

Die vollständige Lysis von rekalkifiziertem, geronnenem Plasma durch die Urokinase-Beschichtung bestätigte eine fibrinolytische Aktivität adsorptiv gebundener Urokinase an der Kunststoffoberfläche. Hierbei wurde Methylmethacrylat anstelle von PVC verwendet. Eine Inaktivierung des Enzyms durch in Plasma vorhandene Substanzen, wie es mit Plasmin geschieht, war nicht zu beobachten.

Als in vivo Test dienten Graphit-Urokinase-Benzalkoniumchlorid-Heparin beschichtete PVC-Ringe, welche für 2 - 3 Tage in die Aorta abdominalis von Hunden implantiert wurden. Ein nur mit Graphit beschichteter Ring diente als Kontrolle. Alle Ringe zeigten keine thrombotische Okklusion und nur bei einigen waren thrombotische Ablagerungen an den Gefäß-Prothese-Übergängen zu sehen.

Eine Modifikation erfuhr der Herstellungsprozeß durch die zusätzliche Verwendung von Glutaraldehyd (80), welcher die adsorptiv gebundenen Urokinasemoleküle intermolekular vernetzen sollte.

Nachdem das mit kolloidalem Graphit beschichtete Plastikmaterial Urokinase adsorptiv gebunden hatte und in saliner Lösung gespült worden war, wurde es eine Stunde lang in einer 0,02 % Glutaraldehydlösung bei 25° C inkubiert.

Wiederholtes Einlegen in die Urokinaselösung sollte etwaige freie Stellen zur Reaktion bringen. Somit ergab sich ein Graphit-Urokinase-Glutaraldehyd-Urokinase-Mantel.

Die derart präparierte Kunststoffoberfläche wurde ebenfalls in vitro auf fibrinolytische Aktivität geprüft. Zur Kontrolle waren mehrere Oberflächen nur mit Graphit beschichtet worden.

Als Basismaterial verwendete man auch hier PVC (Tygon) und Methylmethacrylat in Form von Röhrchen und Scheiben, welche mit rekalkifiziertem Zitratplasma bei 37° C inkubiert wurden.

Deutliche Unterschiede des geronnenen Plasmas zeichneten sich zwischen den Urokinase-Röhrchen und dem nur graphitbeschichteten Material ab. Die Gerinnsel in den Urokinase-Röhrchen waren kleiner, von relativ viel Serum umgeben und hafteten nicht der inneren Oberfläche an, die sauber und glatt erschien. Im Gegensatz dazu hafteten die Thrombi in den Kontrollröhrchen fest an der Wand und füllten das Lumen vollständig aus, ohne von viel Serum umgeben zu sein.

Eine Veränderung der Oberflächenspannung durch die Enzymbeschichtung (38,8 Grad) deutet sich in der Abnahme des Wasserkontaktwinkels gegenüber der einfachen Graphitbeschichtung (60,2 Grad) an. Die quantitativen Korrelationen zwischen Oberflächenspannung und Blutverträglichkeit wurden von Murphy et al. (108) aufgezeigt.

Zur in vivo Beurteilung wurden 12 Testringe aus PVC oder Polykarbonat der Urokinasebehandlung zugeführt und bei 11 Hunden in die suprarenale Aorta abdominalis implantiert. Mit gleicher Lokalisation wurde ein graphitbeschichteter Kontrollring getestet. Durch subtotale Ligation der Aorta unterhalb des Abgangs der renalen Arterien konnte eine Embolusbildung im renalen Embolustest (77) beurteilt werden.

Nur einer der zwölf Ringe war nach 7 Tagen durch Thrombenbildung verschlossen, alle anderen blieben offen. Die innere Oberfläche zeigte nur teilweise kleine thrombotische Ablagerungen von $1 - 2 \text{ mm}^2$. Geringe Infarkte der Nieren werden bei allen suprarenal gelegenen Ringen als Beweis für die Qualität einer glatten, steifen Kunststoffoberfläche interpretiert, an der thrombotische Formationen keinen Halt finden.

Ein Ring wies auch nach 82 Tagen keine Thrombosierung auf. Für drei Ringe beschrieben die Autoren eine teilweise neointimale Auskleidung.

3.1.9. Ionische Heparinbindung an Cellulose-Imin (CIH)

Eine dauerhafte Heparinbindung an eine Kunststoffoberfläche zu entwickeln, war das Ziel der Arbeitsgruppe um Salzmann (137). Als Basismaterial wurde Hydroxylgruppen tragendes Cellophan verwendet, welches durch Pfropfpolymerisation mit Äthylenimin aminierte wurde. Dadurch konnte Heparin an die kationische Oberfläche adsorbiert werden. Als Katalysator diente 0,2 N verdünnte HCl. Damit wurde auch eine Kristallisierung der Celluloseoberfläche verhindert, an die sich sonst kein Heparin gebunden hätte. Gegenüber dem Graphitbenzalkonium-Heparin (GBH) Prozeß (48) konnte viermal so viel Heparin ($12 \mu\text{g}$) pro cm^2 Kunststoffoberfläche durch die CIH-Methode gebunden werden. Gleichzeitig wurde eine stabilere Bindung erreicht, wie aus der Abwesenheit von ausgeschwemmten Heparin im Plasma des Scherungsversuches zu erkennen war. Damit könnte die Methode einen Einsatz im arteriellen System ermöglichen.

Bei der Inkubation von Plasmacitrat in CIH-Röhrchen ergab sich eine verlängerte Partielle Thromboplastinzeit als Ausdruck einer Störung im intrinsic-System. Dabei wurde die Beobachtung gemacht, daß nach mehrmaliger Inkubation desselben Röhrchens diese Störung nachließ. Eine

Erklärungen gab man mit der Adsorption von Gerinnungsfaktoren (wahrscheinlich Faktoren zur Aktivierung von F IX) und Plasmaproteinen an die künstliche Oberfläche zu Beginn der Inkubation. Ist die Oberfläche einmal mit den Plasmaproteinen gesättigt, stellt sie eine natürliche Kontaktfläche zum Blut dar.

Die Exposition von heparinisiertem Cellophan in thrombozytenangereichertem Plasma (138) oder normalem Blut ergab eine deutliche Reduzierung der Thrombozytenzahl (36,6% in 20 min.).

Die Autoren sehen die Wechselwirkung zwischen heparinisierten Oberflächen analog zur Wirkung zwischen in Lösung befindlichem Heparin und Thrombozyten.

Für die Adsorption von Thrombozyten an die synthetische Oberfläche scheinen spezifische Plasmaproteine und Fibrinogen als vermittelnde Cofaktoren notwendig zu sein. Eine Studie mit kovalent gebundenem Heparin und über Aminoäthyl gebundenem Heparin ergab, daß Albumin die Fibrinogenanlagerung reduziert und damit vielleicht auch eine Thrombozytenablagerung verhindert (138).

3.1.10. Heparinisierte Cellulose (HAEC)

Gute Testergebnisse erhielten Britton et al. (21) mit einer über Aminoäthyl heparinisierten Cellulosefolie. Zwischen den Amino- und Sulfatgruppen bildeten sich starke ionische Bindungen aus:

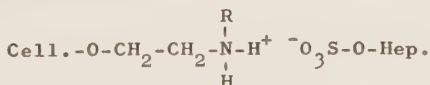


Abb. 12

Ein nur 0,15 - 0,35 gewichtsprozentiger Stickstoffgehalt ergab unbegrenzte Gerinnungszeiten. Dieser Nitrogengehalt

reichte aus, die Oberfläche vollständig mit Heparin zu bedecken und gleichzeitig keine störenden aminierten Seitenketten zuzulassen.

Die heparinisierte Oberfläche soll durch die Adsorption nativer Gerinnungsfaktoren eine natürliche, blutverträgliche Kontaktfläche zum Blut herstellen.

In vivo blieb ein HAEC-Teströhrchen (30,48 cm lang, 0,6 cm Durchmesser), welches einem Hund als Shunt zwischen Aorta und v. cava inf. implantiert war, länger als 6 Stunden offen. Thromboseformationen oder Lungenembolisierung wurden nicht gefunden.

HAEC-Röhrchen (ca. 5 cm lang, 0,6 cm Durchmesser) bewiesen in den langsamen Strömungsverhältnissen der kaudalen v.cava inf. gegenüber Kontrollröhrchen unbehandelter Cellulose gute antithrombotische Qualitäten. Die HAEC-Röhrchen blieben länger als 24 Stunden frei von thrombotischen Erscheinungen, wohingegen die Kontrollröhrchen nach 1 1/2 Stunden Gerinnung zeigten.

3.1.11. Heparinisiertes Hydrogel-G (PVA + Glutaraldehyd)

Heparin wird durch den Kontakt mit Blut von heparinisierten Kunststoffoberflächen abgeschwemmt. Mit einem Verfahren, welches Heparin kovalent an ein Hydrogel bindet, sollte die Ablösung verhindert werden (¹⁰⁴). In einem Zwei-Stufen-Prozeß reagierten unter Hitzezufuhr eine wässrige Lösung des Polymers Polyvinylalkohol (PVA), Heparin, Glutaraldehyd (G) als vernetzendes Agens und katalytische Säure. Im Gegensatz zu anderen heparinisierten Hydrogelen entstand hier ein Hydrogel mit nur wenigen zyklischen Acetalgruppen an der PVA-Kette.

Mehrere Inkubationen von ³⁵S-markiertem Heparin bewiesen die Stabilität der kovalenten gegenüber einer ionischen Bindung, da im Plasma kein radioaktives Heparin vorhanden war.

Die Blutgerinnungszeit von 1 Stunde lag ca. viermal über der eines silikonisierten Röhrchens (15 min.). Unter Luftabschluß verlängerte sich die Blutgerinnungszeit für das heparinisierte Hydrogel-G auf 3 Stunden, dreimal länger als für ein Teströhrchen aus Silikongummi (60 min.). Andere Gerinnungstests, wie die Einstufen-Prothrombinzeit und die partielle Prothrombinzeit, zeigten sich ebenfalls verlängert.

Die Zugabe einer äquivalenten Menge normalen Plasmas zum inkubierten Plasma glih den Gerinnungsdefekt aus. Daraus kann man schließen, daß das Hydrogel Gerinnungsfaktoren adsorbiert, welche durch normales Plasma wieder ersetzt werden. Die direkte Messung der prozentualen Anteile von Gerinnungsfaktoren nach Inkubation in heparinisierten Hydrogelröhrchen bestätigte ein Defizit gegenüber Kontrollplasma.

Salzman et al. (138) berichteten über Thrombozytenabsorption an heparinisierten Oberflächen, welche durch Albumininkubation verringert werden kann.

Um dies für Hydrogel-G zu prüfen, wurden Teströhrchen heparinisiertem, Thrombozyten angereichertem Plasma ausgesetzt. Auch hier ergab die Auszählung eine Reduktion der Thrombozyten, was ebenfalls durch Inkubation in wässriger Albuminlösung abgeschwächt wurde.

3.1.12. Hydrogele mit biologisch-funktionellen Molekülen

Die Strahlungspfcopolymerisation ermöglicht hochpolarisierte Hydrogele kovalent an schwachpolarisierte Polymere, z.B. hydrophober Silikongummi, zu binden. Die Blutverträglichkeit kann durch zusätzliche Bindung von biologisch-funktionellen Molekülen, wie Proteine, Mucopolysaccharide und Enzyme, an das Gel verbessert werden. A.S.Hoffman et al. (66) beschreiben die Bindung von menschlichem Serumalbumin, Heparin und Streptokinase

an verschiedene Hydrogelbeschichtungen auf Silikongummi-folien. Die Autoren vergleichen damit die Molekularstruktur am normalen Gefäßendothel, wo sich an der hydrophoben Endothelzellmembran Biomoleküle befinden, die von Wassermolekülen umgeben sind. Daran werden dann Plasmaproteine adsorbiert. Die Biomoleküle können direkt an aktivierte Hydroxylgruppen der Hydrogelkomposition aus Hydroxyäthylmethacrylat und N-Vinylpyrrolidon, ein Stoff, der auch als Plasmaexpander verwendet wird, gebunden oder über ϵ -Aminocaprinsäure verknüpft werden (Abb. 13).

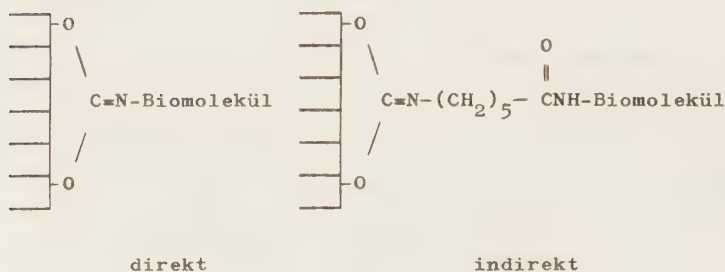


Abb. 13

Das Verhältnis der Hydrogelkomponenten Hydroxymethacrylat/ N-Vinylpyrrolidon bestimmt den Wassergehalt des Gels. Dieser nimmt mit steigender N-Vinylpyrrolidonkonzentration zu. Die Art der Biomolekülverknüpfung und der Wassergehalt beeinflusst quantitativ die Bindung biologisch-funktioneller Moleküle. Für Albumin, Heparin und Streptokinase steigt die Konzentration durch die indirekte Bindung und mit Zunahme des Wassergehaltes.

Die biologische Aktivität von Heparin, wie seine Bindung mit Antithrombin II und Thrombin, wächst ebenfalls mit zunehmendem H_2O -Gehalt (145), weil sich dadurch scheinbar größere Moleküle einlagern können.

Die Streptokinasekonzentration wurde anhand der fibrinolytischen Aktivität des Enzyms (Aktivierung von Plasminogen) bestimmt. Auch hier erwies sich die indirekte Bindung wirkungsvoller gegenüber direkt gebundener oder physikalisch adsorbierter Streptokinase, welche z.T. ausgewaschen und denaturiert wurde.

Die Bindung von Albumin an das Hydrogel, mit einem Verhältnis von Hydroxymethylmethacrylat : N-Vinylpyrrolidon wie 10 : 10, konnte durch die Verwendung der indirekten Bindung über ϵ -Aminocapronsäure etwa vervierfacht werden gegenüber der direkten Bindung.

Bei direkter Bindung zeigten Hydrogelkompositionen mit Verhältnissen von 18 : 2 und 15 : 5 mehr als dreimal bzw. zur Hälfte weniger Albuminkonzentration.

Für die Effektivität der Blutkompatibilität erscheint eine Verknüpfung aller drei Biomoleküle, des antithrombotischen Heparins, des Thrombozyten inerten Albumins und der fibrinolytischen Streptokinase, auf einem Hydrogel sinnvoll. Es wären ähnliche Ergebnisse zu erwarten, wie sie von Kusserow et al (78) mit einer Urokinase-Heparin-Beschichtung erreicht worden sind.

3.1.13. Kovalente Bindung von 8-Amino-1-Naphthol-5,7-Disulfonsäure an Polymere mit Kohlenwasserstoffbindungen

Thrombusbildung erfolgt durch Blutkoagulation ebenso wie durch Thrombozytenverklebung an Oberflächen. Um beide Vorgänge gleichzeitig zu verhindern, schlagen Nishizawa et al. (116) die Beschichtung von synthetischen Oberflächen mit polarisierten Gruppen, wie sie in Evansblau enthalten sind, vor.

Daß Evansblau gute antithrombotische Aktivität entwickelt, konnte durch die Reduzierung einer Kollagen induzierten, pulmonären Thromboembolie an Mäusen, wie durch die Verlän-

gerung der Blutgerinnungszeit bei Ratten, bestätigt werden Tab. 3).

Evansblau mg/kg	Gerinnungszeit bei Ratten	Überlebensrate bei Mäusen
0	141	0
17	-	1/6
28	146	6/6
56	205	6/6
70	345	-
84	470	-
112	3600	6/6

Tab. 3: Wirkung von Evansblau auf Koagulation und Thromboembolie (Nishizawa et al. (116)).

In plättchenangereichertem Zitratplasma zeigte sich die ebenfalls durch Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation durch 0,5 mg/ml Evansblau gehemmt.

Man nimmt an, daß die negativen $-SO_3H$ -Gruppen, die sich im Evansblaumolekül in 8-Amino-1-Naphthol-5,7-Disulfonsäure darstellen (Abb. 15), für die antithrombotische Eigenschaft wesentlich sind. Die Verbindung mit Plasma-proteinen ohne Denaturierung, hier besonders mit Albumin, wird nicht ausgeschlossen. Dadurch könnte eine Hemmung der Plättchenablagerung an die synthetische Oberfläche erreicht werden (127).

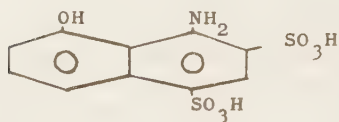


Abb. 14: 8-Amino-1-Naphthol-5,7-Disulfonsäure

Für die Beschichtung eignen sich die Kohlenwasserstoffbindungen von Polymeren wie Polyäthylen, Polypropylen und Latex-Gummi. Bei Silikongummi wurden infolge des Beschichtungsprozesses

nachteilige Veränderungen physikalischer Natur festgestellt. An das Polymer wird 8-Amino-1-Naphthol-5,7-Disulfonsäure kovalent gebunden. Somit ergibt sich an der Oberfläche folgende Formulierung:

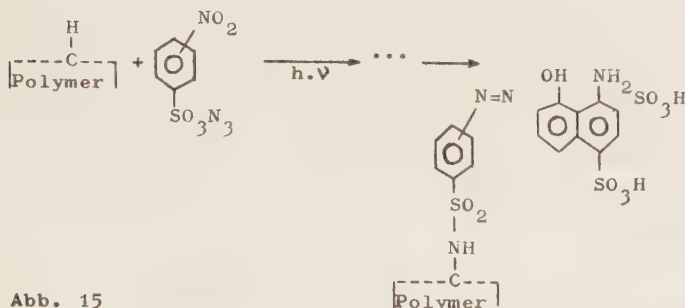


Abb. 15

Die kovalente Bindung soll die Oberflächenbeschichtung stabilisieren und ein eventuelles Ausschwemmen von 8-Amino-1-Naphthol-5,7-Disulfonsäure im wässrigen Medium verhindern.

Für die in-vivo Beurteilung wurden extrakorporale arteriovenöse Shunts verwendet, welche man bis auf die beschichteten Flächen zuvor silikonisiert hatte. Der Shunt bestand aus Polyvinylchloridschläuchen, die durch "Y"-förmige Polypropylenansatzstücke verbunden waren. In den Shunt wurden beschichtete Latex-Gummi-, Polyäthylen- und Polypropylen-teile, so wie unbeschichtete Teile gleichen Materials zur Kontrolle eingebracht.

Dabei zeigte sich bei beschichtetem Latex-Gummi nur eine minimale Thrombozytenablagerung gegenüber den Kontrollstücken. Beschichtete Polyäthylenteile ließen gar keine Ablagerungen erkennen, wohingegen die gesamte unbeschichtete Oberfläche mit Thrombozyten belegt war. Die Polypropylenröhrchen verhielten sich in Bezug auf Plättchenablagerungen ähnlich wie Latex-Gummi. Beschichtete Röhrchen waren minimal belegt und das Lumen der Kontrollröhrchen mit thrombotischem Material ausgefüllt.

3.1.14. Albuminbeschichteter Naturgummi

Aus der Erfahrung, daß cardiovasculäre Prothesen nach wiederholter Implantation weniger Thrombosebereitschaft zeigten, stellten Imai et al. (72, 73) sogenannte "biolized materials" her. Dabei handelt es sich um Naturgummi, der mit biologischen Substanzen (Albumin, Gelatine oder Heparin) in einem chemischen Verfahren unter Verwendung von Aldehyd und Hitze beschichtet wird. Die Wechselwirkung zwischen Kunststoff und Plasmaproteinen ist damit wesentlich abgeschwächt und die Thromboseformation gemindert.

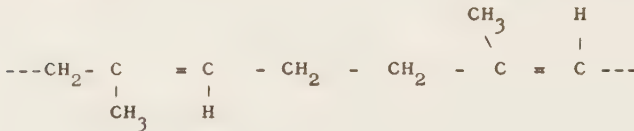
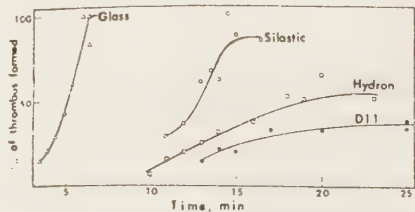


Abb. 16 Naturgummi (Polyisopren)

Ein Vergleich der Thrombogenität zeigte für vulkanisierten Naturgummi mit 14 % Hundealbumin (D 11), der 20 Stunden mit 4 % Formaldehyd behandelt worden war und drei Tage Trockenzeit hatte, eine Überlegenheit gegenüber Polydimethylsiloxan (Silastic) und Hydron (Abb. 17).

Abb. 17 Thrombusbildung bei Naturgummi mit 14 % igem Albumin



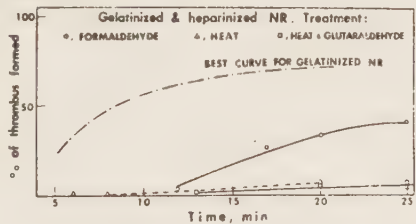
Die hydrophile Eigenschaft eines Materials ist wichtig für seine Blutkompatibilität. Mit 16 Gew.% Wasser lag der Gehalt für "biolized" Gummi ca. 3 mal höher als für Naturgummi

(7 Gew.%) und $1/2$ mal niedriger als für Hydron (39 Gew.%). Eine Behandlung mit hohen Aldehydkonzentrationen verminderte den Wassergehalt. Die Formaldehydbehandlung sollte das Protein unlöslich machen und vernetzen (118).

Ausgezeichnete Ergebnisse erhielt man mit heparinisiertem und gelatinisiertem Naturgummi, der einer Hitze- und Glutaraldehydbehandlung ausgesetzt worden war (Abb. 18).

Die Antithrombogenität unterschied sich hier wesentlich von nur heparinisiertem Naturgummi.

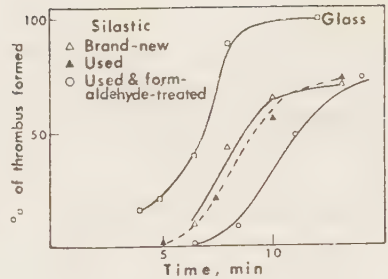
Abb. 18 Thrombusbildung durch Naturgummi mit Gelatine- und Heparinbehandlung



Die Verwendung von Gelatine erfolgte zur Stabilisierung von Heparin auf der Oberfläche des Naturgummis. Heparin allein konnte nur sehr ungleich auf der Oberfläche verteilt werden und wurde nach Exposition in Salzlösung ausgeschwemmt. Heparin und Gelatine formen einen Komplex, der eine gleichmäßige Verteilung gestattet und gleichzeitig die Verwendung kationischer, oberflächenaktiver Substanzen vermeidet, die Anlaß zur Denaturierung von Protein geben können (52).

Die Erprobung von mehrfach benutztem Material wurde an Silastic durchgeführt. Während sich hier für unbeutztes und benutztes Material ungefähr die gleichen Werte ergaben, konnte die antithrombotische Eigenschaft schon benutzten Silastics durch eine Formaldehydbehandlung gesteigert werden (Abb. 19).

Abb. 19 Vergleich der Thrombusbildung bei bereits benutztem, unbenutztem, benutztem und behandeltem Silastic



Im allgemeinen setzt eine Proteinbeschichtung immer aktive Gruppen an der Kunststoffoberfläche voraus, welche meist mit den funktionellen Proteingruppen reagieren. In vielen Fällen können mit der gleichen Technik wie sie für die Heparinbindung verwendet wird, auch die aktiven Gruppen bereitgestellt werden.

Unter bestimmten Bedingungen ist es auch Haynes und Walsh (60) gelungen, Proteine ohne funktionelle Gruppen an der Oberfläche zu binden.

3.2. Elektrisch geladene Kunststoffe und Polymere mit ionischen Radikalen

3.2.1. "Electrets" - Elektrisch polarisierte Kunststoffe (107, 108)

Die natürliche Intima der Blutgefäße besitzt eine negative Ladung, welche die ebenfalls negativ geladenen Blutelemente davon abhält, sich an sie zu binden.

Verbesserung der antithrombotischen Eigenschaft von Polymeren kann durch eine auf die Oberfläche fixierte negative Ladung erreicht werden (12, 147, 149).

Für die elektrische Polarisation des Kunststoffes wird relativ inertes Material z.B. Teflon so in ein Spannungsfeld gebracht, daß sich Dipole im Material ausrichten.

Die Konfiguration wird durch Wärmezufuhr und Abkühlung stabilisiert. Nichtleiter mit verbleibender elektrischer Polarisierung in ihrem Inneren werden "Electrets" genannt (106).

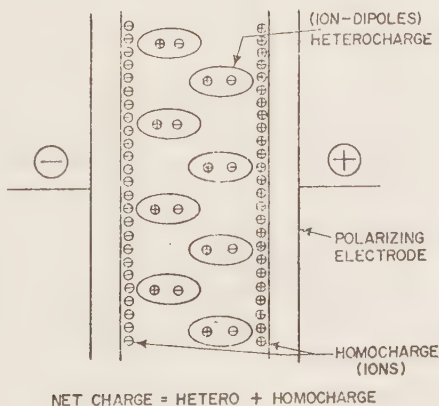
Die Ladung eines Materials ist durch die gegensätzliche Polarisierung der an der Oberfläche ausgerichteten, einzelnen Ionen und die im Material verteilten Dipole gegeben (Abb. 20).

Typische Ladungsdichten gemessen in esu/cm^2 ($1 \mu\text{coul} = 3000 \text{ esu}$) sind für in Spannungsfeldern von 10 kV/cm polarisiertem Teflon -70 (-40 bis -100), für Polyvinylidenchlorid -1 , für Hypalon und Urethan $0 - 1$.

Dabei ist die Verteilung auf einzelne Ionen und Dipole unterschiedlich. Für PVLC ergibt sich die Ladung jeweils zur Hälfte aus einzelnen Ionen und Dipolen. Während für Teflon der Dipolcharakter so klein ist, daß die 70 esu/cm^2 sich mehr aus den einzelnen Ionen ergeben.

Teflon und Estane (5714, ein auf Polyäther basierendes Urethan) zeigten sich für eine Polarisierung besonders geeignet, obgleich die chemischen Eigenschaften sehr unterschiedlich sind. Im Gegensatz zu Estane mit seinen ausgerichteten polaren Seiten ist für Teflon eine Dipolinduktion möglich.

Abb. 20 Ladungsverteilung in "Electrets" (Murphy, P. et al. (107)).



Für die in vitro Untersuchung der Wechselwirkung von polarisierten Oberflächen mit Blutplättchen wurde das Material mit Frischblut und Thrombozyten angereichertem Plasma gespült. Nach Reinigung mit Ringerlösung untersuchte man die Oberfläche des Kunststoffes mit dem Phasenkontrastmikroskop auf Thrombozytenadhäsion. Daraus ergab sich, daß negative Oberflächen allgemein geringere Plättchenadsorption aufweisen als positiv geladene oder ungeladene Oberflächen.

Die Untersuchung von polarisiertem Estane auf Auslösung des Gerinnungssystems (Partielle Thromboplastin Zeit), Hämolyse (Hb) und Plättchenzerstörung (ATP) ergab gute Blutverträglichkeit.

In vivo Experimente am v. cava Ring zeigten besonders für negativ polarisiertes Teflon und Estane gute antithrombotische Eigenschaften, die für PVC, Hypalon und polystyrolsulfonatbehandelte Elastomere nur mäßig waren. Estane wies im 2 Stunden Test keine Thrombosierung auf und im chronischen 2 Wochentest thrombosierte einer von drei Ringen, ohne total zu okkludieren.

Für Teflon ergab der zweistündige Test ausschließlich thrombusfreie Ringe mit einer Ladungsdichte von -24 Esu/cm^2 . Für wesentlich niedrigere Ladungen (ca. $1/3$ weniger) setzte Thrombosierung ein. Ebenso für die Vergrößerung des Kontaktwinkels (hier um 11 Grad) durch Polarisation.

Die elektrische Aufladung von Kunststoffen geht mit einer Zunahme der Oberflächenspannung einher. Die Oberflächenspannung wird durch die Messung des Kontaktwinkels bestimmt, den ein Tropfen Wasser zur Kunststoffoberfläche bildet. Der Zusammenhang zur Blutverträglichkeit zeigt sich z.B. in der Thrombosierung von einem mit Polystyrolsulfonat behandelten Hypalon-Ring mit einem 8 Grad größeren Winkel als zwei andere Ringe des gleichen Materials, die völlig frei blieben.

Gegenüber ungeladenem, positiv geladenem oder GBH-beschichtetem Material weisen sich negativ geladene "Electrets" mit geringerer Thrombogenität aus (106).

3.2.2. Ioplex- ein Polyelektrolyt-Komplex (23, 98)

Polyelektrolytkomplexe sind ionische Hydrogele aus gegensätzlich geladenen, ionischen Polyelektrolyten.

Mit Polyelektrolytkomplexen können Substrate beschichtet oder die Komplexe selbst durch andere Materialien verstärkt werden.

Die Gruppe um Bixler, Cross und Marshall (12) stellte ein polyelektrolytisches Material (Ioplex) vor, welches auf einem Polymerkomplex von Polyvinylbenzyltrimethylammoniumchlorid und Natriumpolystyrensulfonat basiert.

Die Ionenladung dieses Materials läßt sich je nach der stöchiometrischen Zusammensetzung von kationisch nach anionisch variieren. Ein leicht anionischer Komplex (Ioplex 101) mit 0,5 mEq Polyanion erwies gute antithrombotische Eigenschaften (Abb. 21). Die Gelnatur dieses Materials erlaubte einen Wassergehalt von 40 - 60 %.

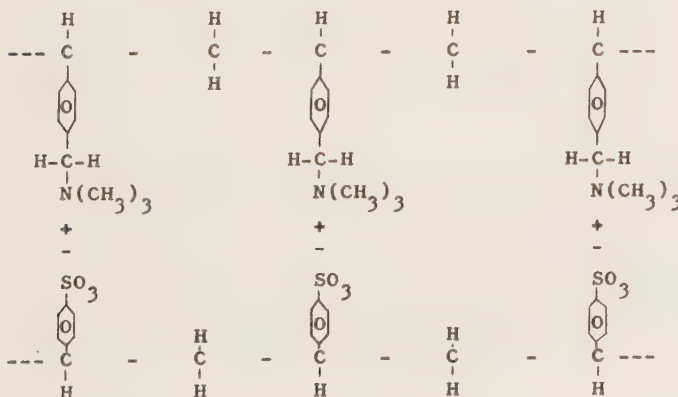


Abb. 21 Ioplex 101

Weniger antithrombotisch zeigten sich demgegenüber das stark anionische Ioplex mit 1,3 mEq Anionen und 80 % Wassergehalt, das mäßig kationische Material mit 0,86 mEq Kationen und 67 % Wasser und schließlich ein neutrales Ioplex 50 % Wassergehalt. Daraus ist zu ersehen, daß die antithrombotische Eigenschaft nicht nur von der jeweiligen Ladungsdichte abhängen kann. Bixler et al. (12) sehen die Unterschiede der Thrombosebereitschaft als Funktion der Dichte der Sulfonatgruppen.

Die physikalischen Eigenschaften, wie Hitzebeständigkeit und Möglichkeit zur Dampfsterilisation konnten mit Ioplex 103 verbessert werden. Im Gegensatz zu Ioplex 101 wurde hier Polydiallyldimethylammoniumchlorid verwendet.

In vitro wurden Enzym- und Proteinlösungen im allgemeinen nicht alteriert. Die Enzyme behielten mehr als 95 % ihrer Aktivität. Dieses Verhalten wird auf die chemische Stabilität und Ähnlichkeit mit einer natürlichen Proteinoberfläche zurückgeführt (100).

Ioplex 101 (als Überzug auf "Pluton-B-1" Kohlenstoffaser) zeigte nur bei Fibrinogen eine reduzierende Wirkung auf Plasmaproteine. Bei den Plasmaenzymen war die Aktivität der alkalischen Phosphatase herabgesetzt.

Die Rekalzifizierungszeit war nicht verlängert.

Unter verlangsamten Strömungsverhältnissen wie auch in großer Strömungsgeschwindigkeit konnten keine Anhaltspunkte für thrombotische Aktivitäten gefunden werden (100).

Bei Ioplex mit 1,0 mEq/Trockengramm wurde ein Abfall in der β_2 -Glycoproteinfraktion registriert, während alle anderen Proteine immunochemisch unverändert blieben (52).

Der in vivo Test mit Ioplex 101-Ringen in der v. cava von Versuchshunden mit erhöhter Koagulationsbereitschaft ließ nur bei einem von drei Ringen einen minimalen Thrombus erkennen, während die beiden anderen für die angesetzten zwei Stunden völlig frei blieben.

Im 2 Wochen Test blieben zwei von fünf Ringen frei, und drei zeigten minimale Thrombosierung ohne Okklusion.

3.2.3. Negativ geladenes Terpolymer (Butylacrylat/ Methylmethacrylat/Methacrylamid)

Leonard und Mitarbeiter (88) gingen davon aus, daß wenn bei heparinbeschichteten Oberflächen die negative Ladung eine tragende Rolle für die antithrombogene Qualität spielt, es auch ohne Heparin, mit anderen Mitteln möglich sein wird, diese Negativität zu erreichen.

Durch Emulsionspolymerisation stellten sie ein Latex-Terpolymer aus Butylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylamid her. In dieses Terpolymer wurde Polyäthylmethacrylat zur Füllung eingebracht und mit Hilfe von Formaldehyd vernetzt. Daran schloß sich eine Reihe von Nachbehandlungen an, wie der Quellvorgang in wässriger Lösung, Hitzezufuhr im Dampfautoklaven zur weiteren Vernetzung, Entfernung überschüssigen Formaldehyds, Äquilibration des oberflächenaktiven Agens und schließlich die Aufbewahrung der Testringe in steriler, saliner Lösung. Durch die Verwendung eines anionischen oberflächenaktiven Agens beim Herstellungsverfahren wurde die Latexoberfläche negativ geladen, was sich bei der Bestimmung des Zeta-Potentials gegen Ringer-Lösung mit Werten von -66,1 und - 68,1 mV nachweisen ließ.

Das derart behandelte Terpolymer zeigte sich im v. cava-Ringtest als nicht-thrombotisch. Selbst im chronischen 2 Wochen Test blieben zehn geprüfte Ringe völlig offen und frei.

3.2.4. Bioelektrisches Polyurthan

Für den Ersatz arterieller Gefäße mit Innendurchmessern unter 4 mm testeten Sharp et al. (146) ein Polyurethan-elastomer. Die Verkopplung der Polyurethansegmente erfolgte durch Diamin.

Es war das Ziel der Gruppe, die elektrische Beschaffenheit der Kunststoffoberfläche so zu gestalten, daß sich eine elektische Doppelschicht wie an der Intima ausbilden sollte.

Dafür wurde rußartiger Kohlenstoff als konduktives Element in das Polymer eingebracht.

Über den prozentualen Anteil dieses Kohlenstoffs konnte die elektrische Ladung kontrolliert werden. Bei 10 % ergab sich eine negative Spannung von 200 - 300 mV, wohingegen 5% Kohlenstoff und reines Polyurethan keine relevanten Ladungen erreichten.

Sehr viel geringere Negativität fand man auch, wenn andere Materialien als Polyurethan verwendet wurden. Hier soll die ungleichmäßige Verteilung des Kohlenstoffs dafür verantwortlich sein.

Versuche mit bioelektrischen Polyurethanringen (2,5 - 3 cm lang, innerer Durchmesser 3 mm) wurden an 15 Hunden vorgenommen. Die Ringe implantierte man in die a.carotis, wo sie länger als 72 Stunden offen blieben. Die längste Zeit wurde mit 12 Tagen erreicht.

An den Ringen war nach den Versuchen eine Pseudointima gebildet, deren Dicke aber keine Okklusion verursachte.

Taylor et al. (163) konnten zeigen, daß die negative elektrische Oberfläche nicht allein für die Blutverträglichkeit bioelektrischer Polyurethane verantwortlich ist.

In vivo Resultate von Testringen unterschiedlichen Kohlenstoffgehalts ergaben für 17,24 % die größte Antithrombogenität (Abb. 22).

Kohlenstoffgehalte von 0, 13,19 und 24,9 % waren weit stärker thrombosiert. Sie unterscheiden sich von dem 17,24 %igen Material im Zetapotential und der elektrischen Leitfähigkeit.

Die Autoren fordern für die Blutverträglichkeit eines

Materials elektrische Leitfähigkeit, einen spezifischen Widerstand weniger als 300 Ohm -cm und ein negatives Zetapotential.

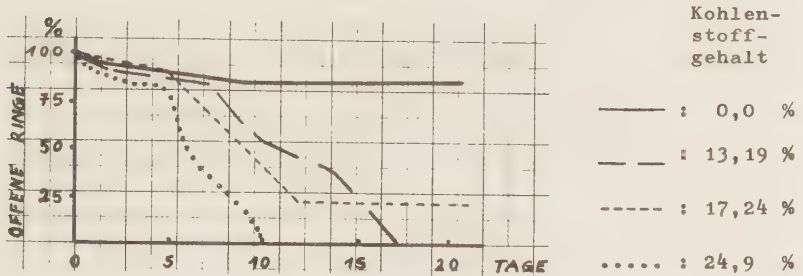


Abb 22 In vivo Ergebnisse implantierter Versuchsringe (nach Taylor et al. (163)).

3.2.5. Anionische Cellulose

Chemische Modifikationen von funktionellen Gruppen an Cellulose führten Nemchin et al. (115) zur Herstellung anionischer Cellulose.

Hierbei erwies das anionische Derivat Carboxymethylcellulose (CMC) mit einer funktionellen Gruppe pro fünf oder zehn Glucosemoleküle die längsten Gerinnungszeiten (" $-O-CH_2COOH$ ").

Die Autoren konnten nachweisen, daß die Oberfläche im Kontakt mit Blut stabil blieb und keine Lösungserscheinungen zeigte.

Thrombozytenauszählungen ergaben keine Veränderungen durch Kontakt mit CMC-Oberflächen.

CMC kann als Folienbeschichtung eine thromboseresistente Oberfläche für Polyvinylalkohol bieten.

3.2.6. Fluoriertes Silikonelastomer (23,91)

Um die Blutverträglichkeit von Silikongummi zu verbessern, bemühten sich Musolf und Mitarbeiter (110) Elastomere mit negativen Seitenkettenladungen herzustellen. Daß die negative Ladung gegenüber positivem Material sehr viel weniger thrombotisch ist, konnte Srinivasan (155) an Isolatormaterial zeigen. Musolf et al. (110) testeten Silikonelastomere, welche das Homopolymer Trifluorpropylmethylsiloxan enthielten.

Bei diesen Silikonelastomeren erwies unter einer Reihe verschiedener Molverhältnisse von Trifluorpropylmethylsiloxan : Dimethylsiloxan das Molverhältnis von 65 : 35 Mol% die größte Antithrombogenität.

Bernett und Zisman (8) schreiben den thrombotisch inaktiven Effekt der negativen Polarisierung der CF_3 -Gruppe zu (Abb. 23).

Nachteilig war die Senkung der O_2 - und CO_2 - Permeabilität durch die Einfügung der Fluoratome (22).

In vitro war die Rekalzifizierungszeit nicht verlängert und Thrombozytenaggregationen wurden ebenso wenig wie Plättchenaktivitäten beobachtet.

Weiterhin war keine Wirkung auf Plasmaproteine und -enzyme zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu zeigte z.B. Polydimethylsiloxan allein Adsorption von Albumin, Fibrinogen und γ -Globulin.

Im v. cava Ringtest über 2 Stunden gab es ebenso wie im 2 Wochen Test nur minimale Thrombusbildung ohne Verschluß des Lumens.

Der renale Embolustest zeigte Thrombenbildung mit partiellem Verschluß und konsekutiver minimaler Infarktbildung im Nierenparenchym.

Die Autoren sehen in der molekularen Struktur des Polyalkylsulfons einen direkten Zusammenhang mit der guten Blutverträglichkeit. Es ergibt sich eine paraffinähnliche Oberfläche durch Seitenketten, welche die C_{16} - C_{18} -Kette umgeben und wie Paraffine auf Grund ihrer geringen freien Oberflächenenergie (94) lange Gerinnungszeiten aufweisen. Weiterhin sollen funktionelle Sulfonsäuregruppen, wie sie in der Polymerkette vorkommen, die Blutverträglichkeit beeinflussen, da ähnliche Gruppen in Antikoagulantien wirkungsvoll sind.

Für die Beurteilung der Blutverträglichkeit sind z.Zt. nur in-vitro Ergebnisse eines modifizierten Lee-White Tests (3-Röhrchen-Lee-White-Gerinnungstest) zugänglich. Sieben Versuche mit jeweils drei innenbeschichteten Glasröhrchen befanden sich in einem Wasserbad mit der konstanten Temperatur von 37° C. Sukzessiv wurde das Blut in allen drei Röhrchen durch Bewegen zur Gerinnung gebracht. Die Zeit, welche zur Blutgerinnung in allen drei Röhrchen notwendig war, verglich man mit Werten von Glasröhrchen und silikonisiertem Glas (Tab. 4). Dabei ergaben sich mit durchschnittlich 26,3 min. deutlich verlängerte Blutgerinnungszeiten für Polyalkylsulfon gegenüber silikonisiertem Glas (durchschnittlich 20,1 min.) und Glas (10,6 min.).

Glas	silikon.Glas	Polyalkylsulfon
10	18,5	25,5
11	17,5	29
8,5	19	22,5
10,5	21,5	27
13	23	30,5
10	18,5	20
11,5	22,5	29,5

Tab. 4 3-Röhrchen-Lee-White-Gerinnungszeiten in Minuten

Polyalkylsulfone sind in den üblichen Lösungsmitteln wie Chloroform, Hexan und Xylen leicht löslich und besitzen eine gute thermische Verformbarkeit. Rauhe Oberflächen aus Dacron und Nylon sind einer Beschichtung mit diesem Polymer zugänglich.

3.3.2. Sulfoniertes Polytetrafluoräthylen (PTFE)

Im Gegensatz zu Lyman et al. (91) fanden Ziegler und Miller (178) eine Beziehung zwischen der Fibrinogenadsorption und Thrombogenität von Kunststoffen. Lyman verwendete hydrophobes, Ziegler hydrophiles (abgesehen von unbehandeltem PTFE) Material.



Abb.25: Teflon (Polytetrafluoräthylen)

Die Sulfonierung von Polytetrafluoräthylen rief eine vermehrte Adsorption von Proteinen hervor. Diese Proteinschicht minderte wesentlich die Thromboseentstehung. Die Tab.5 zeigt die Fibrinadsorption verschieden behandelter PTFE-Oberflächen, welche einer Lösung ausgesetzt wurden, deren Fibrinogenkonzentration dem normalen menschlichen Plasma entsprach.

Material	Fibrinogenadsorption $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
Glas (als Kontrollwert)	0,119
PTFE	0,156
Hydroxyl-beschicht. PTFE	0,471
Carboxyl-beschicht. "	0,362
Sulfat.-Hydroxyl "	0,460
Äthylensulfon "	0,542
schwach sulfoniert. "	0,472
stark sulfoniertes "	0,647

Tab.5

Die antithrombotische Eigenschaft des Materials wurde in vivo durch die Implantation in Versuchshunde bestimmt. Dabei ergaben sulfonierte PTFE sehr gute Ergebnisse mit Überlebenszeiten von Monaten, wohingegen die anderen Materialien höchstens Zeiten von einigen Wochen aufwiesen.

3.3.3. Eine heparinfreie Epoxyverbindung (134,135)

Das gleiche Verfahren mit dem Heparin in die Epoxyverbindung eingeführt wird, diente auch zur Kopplung einer oberflächenaktiven Verbindung.

Das Pluronic F-68, ein Polyalkohol eines Blockcopolymers aus Äthylen- und Propylenoxyd, zeigte gegenüber ähnlichen Substanzen die besseren Testergebnisse. Die Versuche liefen mit Epoxyverbindungen von 3 - 5 Gewichts% Pluronic F-68.

In vitro ergaben sich keine Veränderungen der Plasmaproteinkonzentrationen und auch die Enzymaktivitäten blieben normal.

V. cava Ringtests von 2 Stunden zeigten minimale Thrombosierung in einem von drei Ringen. Im chronischen 2 Wochen-test blieben alle Ringe völlig frei.

Diese Ergebnisse beziehen sich auf 5 Gew.% Pluronic - F 68 in einem Epoxypolymer basierend auf Bisphenoldiglycidiläther (Epon 820).

Die Autoren führen die ausgezeichneten antithrombotischen Eigenschaften unter anderem auf den hydrophob-hydrophilen Charakter des Copolymers zurück.

3.3.4. Lycra - ein segmentiertes Polyurethan (15,16,51,52)

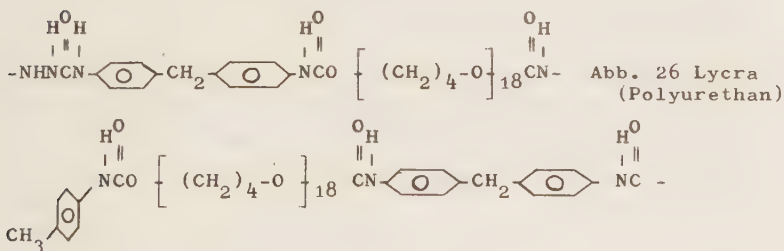
Die segmentierten Polyurethane sind von den Polyesterurethanen (z.B. Estane) abzugrenzen, von denen sie sich

nicht nur chemisch, sondern auch in biologischer Hinsicht unterscheiden.

Die Herstellung des segmentierten Polyurethans Lycra (Abb. 26) erfolgt aus einem homogenen Polymerisationsansatz mit Hilfe der Lösungspolymerisation.

Der Kunststoff ist eine durch Urethanbindungen verknüpfte Substanz aus einem harten, krystallinen Segment (Harnstoff) und einem weichen Segment (Polyätherglycol). Durch sein Polymerisationsverfahren enthält er außerdem aus dem Lösungsmittel Dimethylacetamid hinzu.

Der Kunststoff besitzt hervorragende physikalische Eigenschaften, insbesondere Flexibilität.



Die Blutverträglichkeit deutet sich schon im modifizierten Lee-White-Gerinnungstest an. Vergleichend seien auch andere Kunststoffe aufgeführt. Es handelt sich in Tab. 6 um Durchschnittswerte von jeweils 8 Versuchen bei 37,5°C.

	Hundeblut	Humanblut
Glas (Pyrex)	10,5 min.	13,1 min.
Glas, silikonisiert	18,4 min.	23,2 min.
Silikongummi (Silastic RVT 382)	18,3 min.	27,0 min.
segm. Polyurethan	19,6 min.	27,0 min.

Tab. 6

Auf Plasmaproteine konnte keine Wirkung festgestellt werden und auch Plasmaenzyme wurden kaum beeinflusst. Lediglich ein leichtes Anwachsen der Isocitrat- und Laktatdehydrogenase war zu beobachten.

Die Konzentrationen der α - und β -Lipoproteine fielen stark ab, wenn Lycra nach dem Zweistufen-TDMAC-Verfahren heparinisiert worden war (51,52).

Die Rekalzifizierungszeit zeigte sich leicht verlängert. Bei einmalig heparinisierten Rindern implantierte ventrikuläre bypass-Pumpen arbeiteten 9 Tage ohne Gerinnselbildung.

Der v. Cava Ringtest an zehn Hunden ergab nur minimale Thromben ohne Okklusion.

Über das Verhalten segmentierter Polyurethane in biomechanischen Prothesen berichten Brash et al. (18). Auch diese Autoren bescheinigen den Blockcopolpolyätherurethanen bessere Ergebnisse als dem Blockcopolpolyesterurethan "Estane".

Die Auswahl der zur Kopplung der Makrosegmente verwendeten Substanz ist für die Blutverträglichkeit des Blockcopolymers wesentlich.

Während Äthylendiamin und m-Xylylendiamin sich als blutkompatible Substanzen erwiesen, setzte Hydrazin die Blutverträglichkeit herab.

3.3.5. Äthylen/Propylen Blockcopolymer

Nachdem ungesättigte Kohlenwasserstoff-Blockcopolymere keine befriedigenden biologischen Ergebnisse zeigten, die eine längere chirurgische Verwendung gerechtfertigten, stützten Bishop und O'Neill (11) ihre Versuche auf gesättigte Kohlenwasserstoffe.

Es handelt sich um ein Äthylen/Propylen Blockcopolymer mit Endsegmenten aus Polyvinylcyclohexan.

Die Blutverträglichkeit wurde in mehreren verschiedenen in vitro Tests bestätigt. So erreichte dieser Kunststoff eine Lee-White Gerinnungszeit von 7,5 min. $\pm$ 1,5.

Vergleichsweise wurden für siliconbeschichtetes Glas 6,9 $\pm$ 0,6 min. und für Glas allein 3,3 $\pm$ 0,8 min. ermittelt.

Die Adsorption von Blutplättchen unterschied sich mit 4 Plättchen auf 20.000 u² kaum von anderen Kohlenwasserstoffpolymeren.

Die Untersuchung auf Aggregation und Zerfall von Thrombozyten wie Hämolyse und Prothrombinaktivierung wurde innerhalb einer Reihe von Polymeren als gut blutverträglich eingestuft.

Ein dynamischer ex vivo Test ergab über eine Zeit von 90 min. keine Thrombozytenverklumpung oder Koagulation.

3.3.6. LTI-Kohlenstoff (Pyrolite) (23,83)

a) glatte Oberfläche

Bei diesem Material handelt es sich um impermeable, pyrolytische und einfach lichtbrechende Kohlenstoffe von hoher Festigkeit. Da die Beschichtung mit dem Kohlenstoff bei einer für diesen Prozeß relativ niedrigen Temperatur von 1350° C erfolgt, nennt man sie allgemein "low-temperature (=LT = niedrige Temperatur) isotropic" Kohlenstoffe.

Bokros et al. (13,14) fanden befriedigende antithrombotische Eigenschaften bei LTI-Kohlenstoffen, ohne daß diese mit Heparin oder Benzalkoniumchlorid vorbehandelt waren.

Da die Rauheit der Oberfläche, welche lokale Stase im Blutstrom hervorruft, ein auslösender Faktor für die

Blutgerinnung ist, wurden die LTI-Oberflächen poliert. Damit wurde gleichzeitig die Heparinadsorption reduziert, die normalerweise die Oberfläche mit einer Schicht von Heparinmolekülen belegt. Heparinisierung glatter Oberflächen konnte deren antithrombotisches Verhalten nicht verbessern.

Es wurde nur eine minimale Abhängigkeit der antithrombotischen Eigenschaft und Heparinadsorption von der Größe der Krystallite im Bereich zwischen 30 - 140 Å festgestellt.

Ebenso zeigten entgaste Oberflächen weniger Thrombogenität als solche, die in Sauerstoff erhitzt wurden und somit hydrophile Bindungen aufwiesen.

Im zweistündigen v. cava Test waren drei von fünf mit impermeablen, polierten und im Vakuum entgasten LTI-Kohlenstoff beschichteten Ringe völlig frei und zwei zeigten minimale Thrombosierung.

Der chronische 2 Wochentest ergab sogar vier freie Ringe und nur einen mit minimaler Thrombose.

In vitro Tests zeigten keine Wirkung auf Plasmaproteine und nur eine geringe Freisetzung von Enzymen.

Die Rekalzifizierungszeit war nicht verlängert.

b) poröse Oberfläche

Poröse LTI-Kohlenstoffoberflächen zeigen gegenüber polierten eine erhöhte Thrombosebereitschaft. Dabei müssen Oberflächen mit geringer Porentiefe von den tiefporigen Oberflächen unterschieden werden.

Gegenüber adsorbiertem Heparin und Benzalkoniumchlorid ähnelt das Verhalten von Oberflächen mit geringer Porentiefe dem reiner, polierter Oberflächen, wenngleich sie sich in ihrer primären Thrombogenität unterscheiden.

Ihre Thrombosebereitschaft wird durch die Adsorption nicht reduziert. Für die Heparinbindung ist eine Vorbehandlung mit Benzalkoniumchlorid nicht notwendig.

Das gilt nicht für tiefporige Oberflächen. Hier verbessert eine Vorbehandlung mit Benzalkoniumchlorid die Heparinadsorption. Dazu muß der Komplex in die Poren eindringen, die dann mit dem präzipitierten, wasserunlöslichen, quaternären Ammoniumsalz des Heparins ausgefüllt sind.

Nach der Plasmaexposition wird das Heparin zum großen Teil schnell aus der Oberfläche geschwemmt. Die verbleibende adsorbierte Heparinmenge liegt an der Grenze zur Aufrechterhaltung der antithrombotischen Eigenschaft.

Erwähnenswert ist, daß eine Verstärkung der mechanischen Beanspruchbarkeit polierter LTI-Kohlenstoffe durch chemisches Einfügen von Si erreicht wird, ohne die Thrombogenität zu beeinflussen.

3.3.7. Veresterter Polyvinylalkohol (PVA)

Das Ziel der Arbeitsgruppe um Lee, Stoffey und Abrosen (84) ist die Herstellung einer blutverträglichen Oberfläche, welche dem natürlichen Gewebe der Intima ähnelt.

Der entwickelte Kunststoff besteht aus drei Schichten. Die äußere Schicht stellt eine flexible Polyätherkette mit guten physikalischen Eigenschaften dar. Die mittlere Schicht ist ein Polyurethankunststoff, an den sich die innere, stark hydrophile PVA-Schicht (Abb. 27) anschließt.

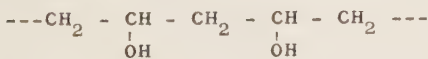


Abb. 27 Polyvinylalkohol

Dieser Polyvinylalkohol wurde verestert mit Cholesterolester von Dicarboxylsäuren und N-Acetylneuraminsäureester einer längerkettigen Dicarbonsäure. N-Acetylneuraminsäure fand deshalb Verwendung, weil sie auch Bestandteil der natürlichen Intima ist.

Die innere Schicht wurde mit Salzen und Proteinen behandelt, die auch im Blut zu finden sind, so daß der innere Abschluß schließlich von einem Proteinmantel gebildet wird.

Folgende Blutgerinnungszeiten gemessen nach Lee-White bei 24° C wurden für verschiedene Oberflächen zum Vergleich angegeben:

	Humanblut	Hundeblut
	min.	
Glas	15,5	8,5 - 13,5
" (silikonisiert)		48
" (heparinisiert)		31
PVA	23,5	
" (N-Acetylneuramin-säure)		42,5
" (Dodekandioyl-Cholesterol)		61

Tab.7

Obwohl größere Unterschiede für die gleiche Oberfläche bei diesem Test möglich sind, wie hier bei Glas unter Benutzung von Hundeblut, zeigen die Werte für PVA mit N-Acetylneuraminsäure und Dodekandioyl-Cholesterol gute Ergebnisse. Zumal diese Werte in der gleichen Gruppe gemessen wurden, bei der die Gerinnungszeit für Glas sechs Minuten betrug.

3.3.8. Neutrales Polyacrylamid- Hydrogel

Bei der Entwicklung eines neutralen Hydrogels (54) ging man davon aus, daß die Hydrierung einer Kunststoffoberfläche diese resistenter gegen Adsorption von Elementen einer wässrigen Lösung wie das Blut macht.

Aus einer Reihe von Gelsystemen zeigten Hydrogele mit 20% Acrylamid, 0,1% Methylenbisacrylamid zur Vernetzung und Ammoniumpersulfat als Polymerisationskatalysator die besten in-vitro Resultate (66). Die durchschnittliche Lee-White-Gerinnungszeit betrug 48 min. Auf Plasmaenzyme und Proteine zeigte sich kein Effekt. Auch Thrombozytenaggregation und Aktivierung von Plättchen fand nicht statt.

Die Rekalzifizierungszeit war nicht verlängert.

In-vivo Tests (66) am v. cava Ring ergaben keine Thrombosierung für die Dauer von 2 Stunden und nur minimale Thrombosierung ohne Okklusion während 2 Wochen.

3.3.9. Hydrophiles Proteingel: Gelatine

Maloney et al. (95) sehen die primäre Ursache der Thrombenbildung in einer ausgerichteten, monomolekularen Grenzschicht, die sich aus dem Blut selbst an dessen Kontaktfläche mit einer fremden Umgebung, wie Kunststoff oder Luft, formt. So gesehen, ist die Gerinnungsneigung nur insoweit von der chemischen Eigenschaft der Kontaktfläche abhängig als sie die Bildung des monomolekularen Mantels induziert. Die ausgerichteten Moleküle dieser Schicht tragen eine hohe intermolekulare Energie. Der Kontakt mit Plasmaproteinen kann dieselben denaturieren, wie z.B. Fibrinogen zu Fibrin.

Die Ausbildung jener ausgerichteten, monomolekularen Grenzschicht wird durch ein hydrophiles Proteingel verhindert. Ursache dafür ist eine kontinuierliche Wasserphase von Plasma und Gel.

Bei der Materialauswahl entschied man sich für Gelatine, welche schon vorher für Gefäßprothesen Verwendung fand (62,74). Die Beschichtung erfolgte mit Gelatinepulver in 10 % Lösung, die durch Natriumbikarbonat neutral gehalten wurde.

Hitzezufuhr ließ das Protein denaturieren und Glycerinzusatz verstärkte die Wasseraufnahme.

Die Lee-Howell-White Gerinnungszeit wurde in 95 Experimenten bei 27 Hunden bestimmt. Die Gerinnungszeit betrug für:

das Kontrollröhrchen aus Pyrex-Glas	6,8 $\pm$ 1,8 min.
Silikon beschichtet	19,2 $\pm$ 3,9 min.
Paraffin beschichtet	22,2 $\pm$ 2,2 min.
Gel beschichtet	24,1 $\pm$ 3,9 min.

Tab. 8

Durch die Beschichtung wurde die Zeit also durchschnittlich verdreifacht.

Um die Bedeutung des Luftkontaktes herauszustellen, wurden bei 23 Hunden 46 Experimente vorgenommen, bei denen die Gerinnungszeit einmal ohne und zum Vergleich mit Luftkontakt gemessen wurde. Als Kontrolle diente ein Polyäthylenröhrchen. Es ergaben sich folgende Zeiten in min.:

	mit Luftkontakt	ohne
Polyäthylenkontrolle	35,4 $\pm$ 10,8	98,4 $\pm$ 30,1
Silikon beschichtet	38,5 $\pm$ 13,5	111,6 $\pm$ 15,7
Gel beschichtet	43,1 $\pm$ 9,1	200,3 $\pm$ 37,7

Tab. 9

In den mit Gel beschichteten Polyäthylenröhrchen blieb das Blut durchschnittlich 3 1/2 Stunden unkoaguliert.

Die Autoren sehen darin ihre Hypothese einer ausgerichteten, monomolekularen Grenzschicht als Thromboseursache unterstützt, da der Aufbau dieser Schicht durch das Gel verhindert wurde.

In vivo Tests mit unbeschichteten und gelbeschichteten Polyäthylenshunts (arteriovenös und venovenös) von 3 mm Innendurchmesser wurden bei Durchflußraten von 50 ml pro min. durchgeführt. Dabei fand in allen Shunts keine Thrombenbildung statt.

Durch Verringerung der arteriellen Durchflußrate auf 25 ml pro min. okkludierten die unbeschichteten Shunts nach 65 min., während die gelbeschichteten 140 min. offen blieben.

Für die venovenösen Polyäthylenshunts ergaben sich dabei 45 min. bis zur Thrombosierung und für die Gelbeschichtung 70 min.

Da die Thrombosierungen der gelbeschichteten Shunts immer nur an der Gefäß-Prothese-Grenze auftraten, war der limitierende Faktor in der Technik des Shuntanschlusses zu sehen, bei dem unbeschichtetes Material mit dem Blut Kontakt fand.

3.3.10. Hydrophiles Polymer : Hydron

Hydron (Abb. 28) ist der Handelsname eines dreidimensional vernetzten Gels aus Polyhydroxyäthylmethacrylat (=POLYHEMA). Es entsteht aus polymerisierten Hydroxyäthylmethacrylat-Monomeren unter der vernetzenden Wirkung von Äthylenglycol-dimethacrylat. Der hydrophile Charakter wird durch die große Anzahl der Hydroxylgruppen bestimmt.

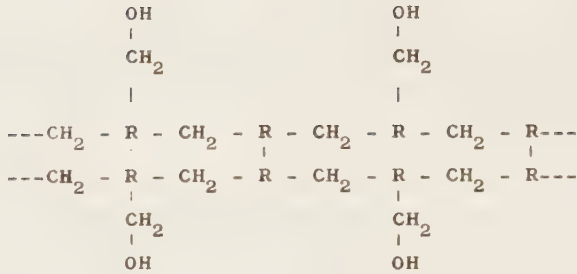


Abb. 28 Hydron

Hydron-Gel quillt in Wasser und wässrigen Elektrolytlösungen. Ohne Lösungsmittel polymerisiertes HEMA quillt bis zu einem Wassergehalt von ca. 40 % (156). Eine Funktion des Wassergehaltes soll die Ionenleitfähigkeit sein, die Andrade et al. (2) im Zusammenhang mit der Wasserstruktur innerhalb von Gelen sehen.

Levovitz et al. (89) bestimmten die Lee-White-Gerinnungszeit bei 37° C mit Blut von 16 Patienten. Hydronbeschichtete Röhrchen ergaben dabei Zeiten von 57 - 67 min., wohingegen das Blut in unbeschichteten Kontrollröhrchen nach 10 - 14 min. gerann. Das bedeutet eine ca. 5 fache Verlängerung der Gerinnungszeit durch die Hydronbeschichtung.

Hydron zeigt keine traumatischen Wirkungen an Proteinen oder Zellen.

Für eine Beurteilung in vivo implantierte man Hydronringe (2 cm x 13 mm, Innendurchmesser 9 mm) unter Ligatur der v. azygos in die v. cava inf. und sup. von 15 Versuchshunden (89).

Von diesen Tieren überlebten 11 länger als 1 Woche (max. bis zu 7 Monaten). 12 Ringe zeigten keine Thromboseformationen im Lumen, die anderen hatten minimale murale Thromben.

Fibrinablagerungen und Neointimabildung waren nicht vorhanden.

Geringe Fibrinablagerungen werden von Singh und Melrose (153) berichtet, die hydronbeschichtete Terylennähte im rechten Vorhof von Hundeherzen in vivo testeten. Hierbei entstanden im Gegensatz zu unbeschichtetem Terylen keine Thromben.

Mit gleicher Lokalisation beobachtete Singh (152) bei flotierenden Hydronstreifen ebenfalls antithrombogenes Verhalten.

3.3.11. Avcothane-51 - Elastomer aus Ployurethan und Polyorganosiloxan

Avcothan (123) ist der Handelsname für eine Anzahl von Elastomeren, die ohne Koagulantienzusatz und ohne auferlegte elektrische Ladungen gute Blutverträglichkeit zeigen.

Zur Herstellung von Avcothan-Elastomeren werden Polyurethane mit Polyorganosiloxanen zur Reaktion gebracht, wobei Urethane vom Polyäther- wie vom Polyestertyp verwendet werden können.

Die Möglichkeit der Variation des Verhältnisses von Urethan zu Silikon erlaubt die Eigenschaften des Materials auch auf seine Blutverträglichkeit hin einzurichten.

Da die Kunststoffoberfläche (Avcothan-51) mit nur einer geringen Anzahl von wasserstoffbindenden Gruppen ausgestattet ist, wird auch ihre Benetzbarkeit klein gehalten. Aus gemessenen Kontaktwinkeln für verschiedene Flüssigkeiten wurde eine kritische Oberflächenspannung von 20 - 22 dyn/cm ermittelt. Dieser Wert liegt zwischen Teflon (18,5 dyn/cm) und Polydimethylsiloxan (24 dyn/cm).

Die Blutverträglichkeit wurde in vitro anhand von 300 Lee-White- Gerinnungszeitbestimmungen getestet. Als

Durchschnittswert gibt Nyilas (124) 60 min. an.
Der Blutkontakt mit Avcothan-51 beeinflusst offenbar nicht das Gerinnungssystem, weil dieses Blut bei nachträglichem Glaskontakt innerhalb von 5 min. gerann.

In vivo wurden Teströhrchen (Länge 10 cm, Durchmesser 1,9 cm) aus Avcothan-51 für 110 Tage nahtlos in die thorakale Aorta von Versuchstieren (Schwein) implantiert. Obwohl keine Antikoagulantien appliziert wurden, fand man postmortem weder thrombosierte Teströhrchen noch Organveränderungen (bes. Niere) vor, die auf hämolytische oder thromboembolische Prozesse schließen lassen.

Unter venösen Strömungsverhältnissen untersuchte man fünf v. cava Ringe (Länge 9 mm, Innendurchmesser 6 mm) im akuten 2-Stunden-Test an Hunden. Hier blieb ein Ring völlig frei, drei zeigten minimale Thrombosierung und ein Ring war an seinem vorhofzugewandtem Ende zu einem Drittel thrombosiert.

Weitere hämatologische Auswirkungen wurden u.a. durch die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit, des Plasma-Hb und der einzelnen Zellzahlen an by-pass-Pumpen in antikoagulantienfreien Systemen und an Versuchstieren (Schwein) ermittelt.

Die relativ erfolgreichen Ergebnisse werden hier nicht einzeln aufgeführt, da sie nicht nur von der Art des Materials abhängen, sondern u.a. auch von der konstruktionsbedingten Hämodynamik.

Avcothan-51 ist als Kreislaufunterstützungssystem in 80 Herzpatienten (124) eingesetzt worden. Bei der postmortalen (15 Fälle) elektronenmikroskopischen Beurteilung konnte auf der Kunststoffoberfläche keine Adhäsion geformter Blutbestandteile beobachtet werden.

3.4. Poröse Synthesefaserstoffe

Die Textilfaserstoffe, wie Vinyon-N, Nylon, Dacron, Orlon, Teflon und Ivalon unterscheiden sich in ihrer Blutkompatibilität von den gerinnungsaktiven oder -hemmenden Kunststoffen durch ihre primäre Thrombogenität.

Chemisch handelt es sich um Polymere. Im Falle von Nylon liegt ein Kondensationsprodukt aus Amino- und Carboxylgruppen vor.

Dacron stellt einen Polyester aus Äthylenglycol und Terephtalsäure dar, der je nach Zustand und Bearbeitungsweise auch Mylar ("solid state") oder Helanca (hitzebehandelt und verzwirrt) genannt wird.

Das Additionspolymerisat Polyacrylnitril ist Orlon bezeichnet und Teflon steht für Polytetrafluoräthylen. Bei Ivalon handelt es sich um ein Vinylchloridpolymer und Vinyon-N ist aus 60 % Vinylchlorid und 40 % Acrylnitril aufgebaut (26).

Es ist notwendig, die Textilstruktur dieser Kunststoffe zu erwähnen, weil die histologischen Erscheinungen einer Blutreaktion davon mehr abhängen als von ihrer chemischen Zusammensetzung (Abb. 29) (20).

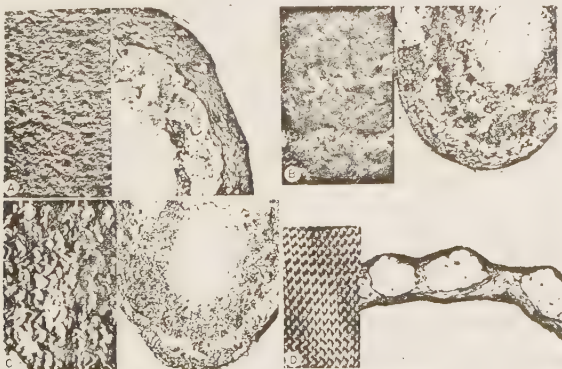


Abb. 29 Gewebereaktionen in Abhängigkeit vom Strukturtyp
A: Velour, B: Filz, C: frottierstoffähnliches Gewebe, D: gewirktes Polypropylen

Man unterscheidet u.a. Gewebe, Geflechte, Schlingenverknüpfungen, Schwammformen, Gewirke, Filze und Velourstrukturen.

Gewebe haben eine einheitliche und oft durch Hitze-pressung sehr glatte Oberfläche. Nylon, Dacron und Teflon lassen sich so als nahtlose Prothesen vorfertigen.

Mit dichten Schlingen gewebtes Material kann eine frottierstoffähnliche Struktur zeigen ("terry cloth").

Geflechte besitzen meist eine raue Oberfläche von beträchtlicher Dicke, dahingegen fallen die schlingenverknüpften Oberflächen etwas glatter aus, sind aber mechanisch instabiler.

Die Zerreißfestigkeit bei den schwammigen Strukturen ist ebenfalls klein und daher z.B. für den arteriellen Ersatz ungeeignet, obwohl diese Struktur einen guten Ansatz für fibroblastische Tätigkeit gibt.

Gewirke besitzen ein netzartiges Maschenwerk. Die Velourstoffe sind gewebt-gewirkte Stoffe, deren einzelne Schlaufen von der Oberfläche wegstehen und entweder so belassen oder aufgeschnitten werden können.

Durch diese Verarbeitungsarten und die Anzahl der Garnfilamente wird im wesentlichen die Porengröße bestimmt. Die Porösität solcher Materialien kann als Luft(Wasser)-Porösität gemessen werden, worunter man das Luft(Wasser)-Volumen versteht, welches durch eine festgelegte Fläche in einer bestimmten Zeit mit konstantem Druck getrieben wird (56).

Werden derartig poröse Stoffe z.B. als Gefäßersatz dem Blutstrom ausgesetzt, kommt es entsprechend der Porengröße zum Blutaustritt aus den Poren (58).

Es bildet sich zunächst eine innere und äußere Fibrinschicht, welche durch die Poren in Verbindung stehen. Beide Schichten werden von Granulations- und fibrösem Gewebe ersetzt.

Daher ist die Porengröße für das Vordringen von Fibroblasten und die Fixation der inneren Schicht wesentlich. Die Bindegewebe (BGW) Schicht kann bis zu $3/4$ der inneren Schicht bilden. Das fibröse Gewebe hyalinisiert und die innere Schicht flacht derart ab, daß sie normalem Endothel ähnelt. Damit ist eine thromboseresistente Oberfläche aufgebaut. Die feste Verankerung der intimaähnlichen Schicht, deren Ultrastruktur von Warren (171) beschrieben wurde, ermöglicht den arteriellen Einsatz.

Stump und Mitarbeiter (160) vermuteten multipotente Zellen des Blutes, welche zur Entwicklung des Endothels befähigt sind. Bei ihren Versuchen bildete sich auf mitten im Blutstrom befindlichem synthetischen Material ohne Kontakt zu anderen Geweben ein Endothel aus.

Andere Autoren (38) berichten über den Aufbau der Neointima aus Zellen des periprothetischen BGW und aus dem anastomosierten Gefäß.

In einem Vergleich von Dacron mit Teflon beschreibt Honigman (68) die einzellige Schicht als vermutliche Monozyten, die sich aus dem Blut auf dem fibrösen Gewebe ablagern. Fibrin soll dann adsorbiert werden, und die Monozytenschicht direkt auf den retikuloendothelialen Zellen der inneren Primärschicht liegen. Nach einer Implantationsdauer von 2 - 3 Jahren läßt sich an der dem Lumen zugewandten Schicht ein dynamischer Zustand beobachten, hervorgerufen durch die Ablösung einzelner Plaques mit lokaler Reorganisation. Das führt zu einer unregelmäßigen Oberfläche mit thrombotischen und Lipidablagerungen.

Ähnliche Erscheinungen berichteten De Bakey et al. (28) in einer Langzeitstudie über 8 Jahre an gewirktem Dacron. Elektronenmikroskopisch stellten sie zahlreiche Lipideinlagerungen in die Fibrinschicht fest.

Sogar Calcifizierungserscheinungen (Versuchstiere: Hund, Schwein) und eine inkonstante Dicke der Fibrinschicht wurden beobachtet. Dagegen blieb die Dicke bei Implantaten an Menschen konstant.

Fry, W.Z. et al. (34) stellten zwei Teflon-Verarbeitungsarten mit unterschiedlicher Luftporösität gegenüber. Die Meßwerte für gewebtes Teflon lagen 20 - 100 mal unter denen der gewirkten Art. Die gewebten Fasern ließen zu enge Zwischenräume, als daß eine Neointima entstehen konnte. Dahingegen drang genügend fibröses Material durch die gewirkte Form, um eine stabile Form von innen nach außen zu schaffen. Nachteilig wirkte sich ein initialer Blutverlust durch die Poren nach außen aus.

Ähnliche Resultate in Bezug auf die Porösität erhielten Harrison und Davalos (59). Die optimale Porengröße liegt wenig unter dem Wert, der exzessive Blutungen zuläßt.

Aus den vergleichenden Studien von Harrison (55,56,57) entnimmt man, daß die Materialauswahl für Gefäßprothesen sich auch nach dem Durchmesser der Gefäße richten muß. Bei einer Gefäßweite unter 9 mm wurde ein starkes Anwachsen der Thrombosierung verzeichnet. Dabei soll die Fibrinschichtdicke hauptsächlich von der chemischen Stabilität, der Benetzbarkeit und dem Grad der Gewebereaktion des entsprechenden Kunststoffes abhängig sein. Während bei Nylon, Dacron (128) und gewirktem Orlon relativ dicke Fibrinablagerungen die Blutströmung wesentlich behinderten, zeigte gewebtes Teflon geringe Benetzbarkeit und wenig Gewebereaktion. Harrison schlug das Material für den arteriellen Gefäßersatz auch unter 9 mm bis 5 mm Durchmesser vor.

Im Gegensatz zu Harrison fand Phillips (129) hohe Thromboseraten für gewirktes Teflon (Tab. 10).

Material	Lumenöffnung
autogene Venen	100 %
feingewirktes Dacron	65 %
gewirktes Teflon	60 %
grobgewirktes Dacron	45 %
gewebtes Teflon	25 %

Tab. 10 Thrombosieraten verschiedener Materialien,
ermittelt durch Stichproben innerhalb von
1 - 42 Wochen

Der Ersatz der infrarenalen v. cava zeigte oft hohe Thrombosieraten für die verwendeten Materialien. Steinman et al. (156) konnten z.B. nur 10 % Teflon- und Dacron-Prothesen selbst unter Verwendung von A.V.-Fisteln als nicht thrombotisch okkludiert beschreiben.

Dagegen bieten die Versuche von Ashton und seinen Mitarbeitern (3) bessere Ergebnisse. Diese Autoren verwendeten großporig gewebten Silikongummi ("medical grade") als cavalen Ersatz bei Hunden.

Von 9 Implantaten blieben 5 nach sieben bis sechsundzwanzig Monaten ohne thrombotischen Verschuß.

Die innere Oberfläche zeigte eine transparente, glatte, endothelähnliche Auskleidung. Die Neointima war ausreichend durch fibröses Gewebe verankert.

Dacron - "Weavenit"

Wesolowski et al. (173) beschreiben eine Gefäßprothese aus Dacron mit der Porösität von 4000 ml $H_2O/cm^2/min$. bei 120 mmHg.

Dieses äußerst fein gewirkte Material hat pro Flächeneinheit mehr Zwischenräume als weitporige Stoffe.

Das Material ist "Weavenit" bezeichnet worden.

"Weavenit" zeichnet sich durch große Benetzbarkeit aus und kann in Bezug auf Blutverträglichkeit qualitativ mit durch Vollblut vorbehandeltem, gewebtem Dacron verglichen werden. Die Organisation des fibrösen Gewebes ist besser als bei anderen Prothesen (172). Nach 2 1/2 Jahren Implantation im Patienten fand Wesolowski (173) arteriosklerotische Veränderungen vorwiegend im aortofemoralen Bereich.

Faserstoffbeschichtungen

Während die porösen Textilfaserstoffe sich für den arteriellen Ersatz bewährt haben, muß für das künstliche Herz ein undurchlässiges Material gefordert werden. Um die neointimale Auskleidung zu erhalten, können feste Kunststoffe mit porösem Material beschichtet werden.

Byck und Mitarbeiter (24) stellten ultradünne Kunststoffibrillen (1-2 μ) als Polypropylen her, die zu einem gazeähnlichen Netzwerk verarbeitet wurden. Mit Hilfe von "Parylen" (poly (para-xylylen)) wurden die Fibrillen sowohl untereinander als auch an die tragende Kunststoffoberfläche fixiert. In den verbleibenden Zwischenräumen konnte sich dann eine Neointima organisieren.

Durch einen Beflockungsprozeß brachten Sharp et al. (148) samtartiges Dacron und Teflon auf innere, unporöse Oberflächen, um Fibrin zu verankern und Embolien zu verhindern.

Die hämatologischen Effekte von derartigen Dacronfibrillen auf Polyurethan beobachtete Bernhard (9) in einem chronischen (6-120 Tage) ventrikulärem by-pass Experiment an 15 Kälbern.

Hier war nach 32 Tagen eine Pseudointima gebildet, die keinen deutlichen Dickenzuwachs zeigte und nach 53 Tagen nur unvollständig endothelisiert war.

Um die Dacronfibrillen waren Fibroblastenanhäufungen als leicht erhabene Plaques zu erkennen.

Fibrin war nicht einheitlich organisiert und schloß neben Fibroblasten auch Lymphozyten und Erythrozyten ein.

Nur während einer Initialphase (bis 24 Stunden nach Implantation) ergaben sich abnorme hämatologische Veränderungen, welche aber keine Auswirkungen auf die Überlebenszeiten gehabt haben sollen.

Die Erythrozytenüberlebensdauer war leicht reduziert. Ihre mechanische Schädigung machte sich im Anstieg des Plasma-Hb-Spiegels bemerkbar. Der Hämatokrit war anfangs vermindert, stellte sich aber wie alle anderen Werte später wieder auf Normalwerte ein.

LDH und SGOT-Enzymspiegel waren erhöht.

Für Thrombozyten, Fibrinogen, totales Serumprotein, Prothrombinzeit, partielle Prothrombinzeit und Vollblutgerinnungszeit wurden keine Änderungen gemessen.

Nach Versuchen von Liotta et al. (90) samtartiges Dacron (Velour) für Blutpumpen zu verwenden, implantierte auch Hall (53) Gefäßprothesen (innerer Durchmesser: 8,10, 12 mm) aus dem gleichen Material, welche 8 Monate ohne Okklusion blieben.

"Electrolour"

Eine Methode, die Dicke der Neointima zu kontrollieren, wendeten Sharp et al. (147) dadurch an, daß sie zusätzlich eine negative elektrische Ladung in das Material einführten. Sie beschichteten Bioelektrisches Polyurethan (146) (-200 bis -400 mV) mit Dacron- oder Nylon-Velour, was dann "Electrolour" bezeichnet wurde.

Zwanzig "Electrolour"-Testringe (3 cm lang, Durchmesser von 4 mm) wurden in die a.carotis von Versuchshunden implantiert. Sieben Ringe davon waren porös und dreizehn nicht porös.

Innerhalb von 14 Tagen okkludierten zwei nicht-poröse und ein poröser Ring. Siebzehn Ringe blieben für wenigstens 3 Wochen offen.

Diese 85 % sprechen für die antithrombotische Qualität von "Electrolour".

3.5. Mit Zellkulturen beschichtete Kunststoffe

Die impermeablen Materialien setzen zwar die Blutung nach außen herab, haben aber den Nachteil der sehr lang-samen Gewebeorganisation.

Die Blutverträglichkeit künstlicher Oberflächen kann schließlich durch eine Beschichtung mit Zellkulturen verbessert werden.

Auf cardiovasculären Silastic-Prothesen mit Velourbeschichtung zeigte imprägniertes autologes, fibröses BGW (38) ebenso wie in vivo gewachsene Zellschichten gute Blutverträglichkeit. Hier setzt sich an der Oberfläche ein fibrinöses Koagulum ab, welches spindelzellförmige Zellen im organisierten Fibrin erkennen läßt.

Bernhard und seine Mitarbeiter (10) benutzten ein mit Dacronfibrillen beflocktes Polyurethan, das vor der Implantation einer fetalen Fibroblastenkultur exponiert war. Die Auswahl embryonaler Fibroblasten wurde getroffen, weil diese sehr proliferationsfähig waren und also ein schnelles Wachstum zeigen würden. Außerdem versprach man sich von dieser primitiven Zellform relativ geringe immunologische Folgen.

In die Aorta implantiertes Kontrollmaterial ohne vor-

herige Fibroblastenbeschichtung ergab innerhalb von 7 Tagen einen von der proximalen und distalen Anastomose ausgehenden Intimaaufbau. Die Mitte der Gefäßprothese blieb relativ frei. Nach 30 Tagen war ein Endothel gebildet. Selbst nach 230 Tagen überwog in der Mitte nur hyalinisiertes Fibrin.

Dagegen zeigte mit fetalen Fibroblasten beschichtetes Material nach 14 Tagen vollständige Endothelbildung über einer relativ dicken Protein (=Fibrin)-Schicht. Die Mitte der Prothese war mit spindelförmigen Fibroblasten ausgestattet.

Eine Heparinisierung blieb ohne Wirkung auf die Dicke der sich bildenden Schicht.

Für Blutpumpen ergab das gleiche Material ein ähnliches Bild, nur daß mehr Stellen mit hyalinisiertem Fibrin zu erkennen waren.

Kürzlich verglichen Nuwayser et al. (122) embryonale Fibroblastenkulturen (W 1 - 38) und Fibroblasten aus menschlichen und tierischen Geweben für die sie eine Verankerung auf verschiedenen Oberflächen entwickelten, welche aus ungewebten Mikrofilamenten (Durchmesser 0,45 bis 0,70 μ) bestand.

Dabei wurde erkannt, daß die intimale Organisation auf den einzelnen Kunststoffen von der verwendeten Zellart abhängt.

Menschliche diploide W1-38 Fibroblasten erschienen ebenso vorteilhaft auf kohlenstoffbeschichtetem Nylon 6,6 wie auf oxydiertem Parylen C. Im Gegensatz dazu erwiesen sich die Fibroblasten aus menschlichem Granulationsgewebe für reines Nylon geeignet.

In vivo Versuche an Rindern ergaben eine kritische Phase der Endothelisierung vom 1.-4. Monat.

Die anfängliche Thrombusdicke von ca. 2 mm nahm in diesem Zeitraum bis auf 0,5 mm ab. Das Endothel wuchs bis zum 4. Monat von beiden Anastomosen ausgehend zu einer Fläche zusammen.

4. Ausblick

Die Entwicklung blutverträglicher, chirurgisch verwendungsfähiger Kunststoffe stellt die Beseitigung des Hauptproblems, der Thrombose, neben Embolie, Hämolyse, Thrombozytopenie, in den Vordergrund. Die Gerinnung kann mechanisch, d.h. durch eine unphysiologische Hämodynamik oder /und Oberflächen induziert sein.

Die Analyse der Thrombogenität anhand experimenteller Erfahrungen und daraus abgeleitete Hypothesen führten zu einer Reihe unterschiedlicher Oberflächenstrukturen, die für den klinischen Gebrauch erfolgversprechend sind.

Die große Gruppe der heparinisierten Kunststoffe wurde unter dem Aspekt der gerinnungshemmenden Wirkung des Heparins bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin und Fibrinogen zu Fibrin hergestellt. Versuche mit heparinisiertem Plasma weisen auf eine noch früher einsetzende Hemmung am Faktor IX a hin (102,130). Hier konnte man auf den grundlegenden Arbeiten von Gott et al. (43,46-48) und anderen Gruppen über die Thromboseresistenz der Graphit-Benzalkonium-Heparin Beschichtung aufbauen (33,162). Die Heparinisierung erfolgte auch als Komplex mit quaternären Ammoniumsalzen (49) oder durch Integration des Heparinmoleküls in die Polymermatrix unter zusätzlicher Oberflächenbeschichtung (70).

Während die GBH-Beschichtung auf steifen Kunststoffen Verwendung findet, bietet sich die Komplexbindung über Ammoniumsalze für flexible Materialien an.

Eine wesentliche Erweiterung der zu heparinisierenden Kunststoffe wurde mit der Verwendung von Polystyrol erzielt. Die kovalente Bindung erweist sich oft, möglicherweise wegen Denaturierung, gegenüber einer ionischen zwar als stabiler, doch weniger effektiv. Weniger stabil gebundenes Heparin zeigte im Vergleich mit kovalent gebundenem oder vernetztem Heparin größere Antithrombogenität (145).

Lagergren et al. (82) fordern eine einheitliche, fest gebundene Heparinschicht, die bessere Beurteilungsmöglichkeiten, besonders für einen Langzeitgebrauch zuläßt; denn viele bisherige Ergebnisse stammen aus inhomogenen Plastiksubstraten, die nur partielle Heparinisierung ermöglichen.

Die nachteiligen Wirkungen heparinisierter Oberflächen sind vorwiegend hämolytischer Natur (Tab. 11). Aber auch thrombotische Effekte (36) und das Auftreten von Thrombozytopenie (138) werden nicht ausgeschlossen.

Salzman und Merrill (104, 138) fanden keine Aktivierung des Faktors XII, dagegen aber Thrombozytenadsorption. Monatelanges Verbleiben im Blutstrom kann zum Ausschweben von Heparin führen und setzt damit die Thrombosegefahr durch den freiliegenden Kunststoff herauf, wenn nicht ein adsorbierter Plasmaproteinmantel diese Defekte deckt. Die Wirkung des Heparins auf Plasma scheint dabei große Abhängigkeit von dem verwendeten Kunststoff zu haben (111, 168).

Die initiale Thromboseverhinderung heparinisierter Oberflächen bleibt trotzdem bemerkenswert gut, wenngleich der Auswascheffekt nur Kurzzeitanwendungen erlaubt.

	Hämolyse mit Hep.	(mg% Hb) ohne Hep.	Gerinnungszeiten mit Hep. ohne Hep. (min.) (Std.)	
Polystyrol	16	50	9	+24
Polyäthylen	25	200	11	+24
Silikongummi	5	40	15	1
Polypropylen	14	60		
Teflon	27	8		
Naturgummi	13	22	10	1
Fluorierter Silikongummi	14	33	18	1
Glas	3			

Tab. 11: Hämolytische Aktivität und Gerinnungszeiten von Kunststoffen vor und nach Heparinisierung.
(Leiniger et al. (87) und Gardner et al. (36)).

Der hämolytische Effekt der Heparinbeschichtung wird durch die Verwendung relativ neutraler Kunststoffoberflächen vermieden. Die Unabhängigkeit von einer Heparinkonzentration beschränkt somit auch nicht zeitlich den chirurgischen Einsatz.

Für eine Vielzahl der neutralen Kunststoffe gibt es noch keine hinreichende Erklärung ihrer antithrombotischen Qualitäten. Oberflächenbeschaffenheit, Benetzbarkeit, elektrische Oberflächenladungen und Beschichtung mit Biomolekülen sind nur einige Parameter für die theoretischen Schwerpunkte der verschiedenen Entwicklungen.

Dyck und Winters (32) entwickelten eine Beziehung zwischen der hämolytischen Aktivität von Kunststoffen und der Oberflächenspannungserniedrigung. Materialien mit einer starken Abnahme der Oberflächenspannung zeigten jeweils beträchtliche Hämolyse. Der hämolytische Effekt wird auf eine Erythrozytenmembranverformung zurückgeführt. Die Membranverformung wird von niedermolekularen Partikeln verursacht,

die durch eine saline- oder Blutlösung vom Polymer ausgeschwemmt wurden. Diese Partikel können irgendwelche Substanzen sein, welche in die Polymermatrix während des Herstellungsprozesses eingebracht wurden. Daher zeigen Kunststoffe in relativ reiner Form (Silastic, Polyfluorkohlenstoffe, Polypropylen) geringere Hämolyse.

Die oberflächenspannungsabhängige Adsorption von Proteinen und Thrombozyten führte zu Versuchen mit proteinbeschichteten Kunststoffoberflächen (91-93, 117), womit eine "passive" Kontaktfläche zum Blut geschaffen werden sollte.

Hydrophobe Polymere entwickelten Lyman und seine Mitarbeiter (19, 94), nachdem sie eine direkte Beziehung zwischen der freien Oberflächenenergie und Thrombozytenadsorption erkannt hatten. Die Schwierigkeit liegt hier in der Kontrolle der Proteinadsorption nach dem Kontakt mit Blut, weil dadurch die hydrophobe Komponente entscheidend beeinflusst wird.

Die Entwicklung hydrophiler Kunststoffe und Hydrogele (54) berücksichtigte den hohen Wassergehalt des Plasmas, der für die Blutelemente ein physiologisches Medium darstellt. Nicht zuletzt scheint die Wasserstruktur eine wichtige Rolle für die Blutkompatibilität zu spielen (1, 2, 29).

Die elektrochemische Betrachtungsweise der Thrombogenese (140) führte zur Herstellung von elektrisch geladenen oder konduktiven Oberflächen (12, 108, 147, 149). Herausgestellt werden müssen dabei die Arbeiten von Sawyer und Srinivasan (143).

Die negativ ausgerichtete Oberfläche von Silikongummi (109) ergab wie polarisiertes Material allgemein längere Gerinnungszeiten als positiv geladene oder neutrale Flächen, die thrombosefördernd sind (105).

Ähnliche Ergebnisse wurden an stark positiv geladenen Gruppen beobachtet, bei denen die Thrombozytenadhäsion besonders groß war (121). Die Einbringung negativer Gruppen auf die Kunststoffoberfläche, z.B. durch Sulfonierung (99,177), wird ebenfalls zum Erreichen der erforderlichen Negativität benutzt.

Diese anionischen Gruppen spielen eine wichtige Rolle für die Aktivierung des Faktors XII (69).

Allgemein läßt sich feststellen, daß die Elektronennegativität der Kunststoffoberflächen die Thromboseentstehung reduziert, egal ob es sich dabei um polarisiertes ("Electrets") oder mit anionischen Gruppen belegtes Material handelt.

Eine gewisse Sonderstellung unter den blutverträglichen Kunststoffen nehmen die porösen Synthesefaserstoffe ein, welche als stoffähnliche Gewebe primär gerinnungsaktiv sind und sich erst in vivo eine kompatible Oberflächenschicht aufbauen (150). Diese Stoffgruppe, insbesondere Teflon und Dacron (27), findet schon über Jahre hinweg als arterieller Gefäßersatz Anwendung.

Wenn die einleitend erhobene Forderung für eine blutverträgliche Kunststoffoberfläche auf die physiologische Beschaffenheit natürlicher Oberflächen zielt, so muß man fragen, inwieweit derartige Strukturen nachzuahmen sind. Bisher wurden immer nur einzelne Komponenten verfolgt, wie sie sich in den heparinisierten oder den elektrisch geladenen Kunststoffen darstellen.

Einen interessanten Weg geht die Entwicklung von mit Zellkulturen beschichteten Kunststoffen. Hiermit wird die statisch-passive Oberfläche schon teilweise verlassen und gewinnt funktionelle Bedeutung.

Schon die Herstellung von "Electrolour" (147) beschränkte sich nicht nur auf eine Komponente. Auch die Entwicklung einer antithrombogenen-thrombolytischen Oberfläche durch

Kusserow et al. (78) vereinigte zwei Faktoren auf einem Kunststoff.

Zwischen der Feststellung einer Gerinnungszeitenverlängerung durch silikonisiertes Glas (133) bis zur Entwicklung von mit lebensfähigen Zellkulturen beschichteten Kunststoffen (122) steht ein Zeitraum von kaum mehr als zwanzig Jahren. Eine Vorhersage künftiger Entwicklungsrichtungen läßt sich schwer machen. Zu viele fundamentale Fragen sind offen geblieben. Salzman (136) hat allein zehn solcher Fragen zusammengetragen, in denen es u.a. heißt: " Können die Wechselbeziehungen an der Blut/Kunststoff-Kontaktfläche in adäquater Weise von der heutigen Technologie erkannt und beschrieben werden? ".

In der Entwicklung antithrombotischer Kunststoffoberflächen zeichnen sich heute zwei Hauptrichtungen ab. Das sind erstens neutrale Materialien und zweitens proteinbeschichtete Oberflächen unter Einschluß der Beschichtung mit Zellkulturen.

Die neutralen Kunststoffe besitzen auf Grund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften bemerkenswerte Antithrombogenität wie z.B. die polierten Oberflächen isotroper Kohlenstoffe oder Avcothan-51. Sie sind unabhängig von einer Beschichtung, die im Blutstrom ständig einer Erosionsgefahr ausgesetzt ist. Sie besitzen keine im Patienten schwierig kontrollierbare elektrische Ladung. Für ihre Anwendung erscheint eine Behandlung mit Antikoagulantien im allgemeinen nicht erforderlich. Die Herstellungsverfahren sind relativ variabel und müssen auf Denaturierungsprozesse keine Rücksicht nehmen.

Diese Vorteile der neutralen Kunststoffe werden deren Entwicklung in die Zukunft weiterleiten.

5. Literatur

1. ABDULLA, Y.H.: Effect of water structure on platelet aggregation in vitro. A theoretical and experimental study. J.Atheroscler. Res. 7: 415, 1967.
2. ANDRADE, J.D., LEE, H.B., JHON, M.S., KIM, S.W., and HIBBS, J.D.JR.: Water as a biomaterial. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 19:1, 1973.
3. ASHTON, F., GEDDES, R., and FEJFAR, J.: Woven Silicone rubber as a venous prosthesis. British Medical Journal 16:409, 1969.
4. BAIER, R.E.: The role of surface energy in thrombogenesis. Bull.N.Y. Acad.Med. 48:257, 1972.
5. BAIER, R.E. and DUTTON, R.C.: Initial events in interactions of blood with foreign surface. J. Biomed. Mater.Res. 3: 191, 1969.
6. BAIER, R.E., LOEB, G.J. and WALLACE, G.A.: Role of an artificial boundary in modifying blood proteins. Fed.Proc. 30: 1523, 1971.
7. BAIER, R.E., SHAFRIM, E.G., and ZISMAN, W.A.: Adhesion: Mechanism that assist or impede it. Science, 162: 1360, 1968.
8. BERNETT, M.K., and ZISMAN, W.A.: Surface-chemical aspects of clotting. Fed.Proc. 30: 1633, 1971.
9. BERNHARD, W.F., LA FARGE, C.G., ROBINSON, T., YUN, I., SHIRAHIGE, K., and KITRILAKIS, S.: An improved blood-pump interface for left ventricular by-pass. Ann. Surg. 168: 750, 1968.
10. BERNHARD, W.F., HUSAIN, M., GEORGE, J.B. and CURTIS, G.W.: Fetal fibroblasts as a substratum for pseudoendothelial development on prosthetic surfaces. Surgery 66: 284, 1969.
11. BISHOP, E.T. and O'NEILL, W.P.: Blockcopolymers for use in blood pumps and oxygenators: Preparation and characterization. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 133

12. BIXLER, H.J., CROSS, R.A. and MARSHALL, D.W.:
Polyelectrolyte complexes as anti-
thrombogenic material.
Proc. Artif. Heart Progr. Conf.,
Washington D.C., 1969, p. 79
13. BOKROS, J.C., GOTT, V.L., LA GRANGE, L.D., FADALI, A.M.,
VOS, K.D., and RAMOS, M.D.: Correlations
between blood compatibility and heparin
adsorptivity for an impermeable isotropic
pyrolytic carbon.
J.Biomed. Mater. Res. 3: 497, 1969.
14. BOKROS, J.C., GOTT, V.L., LA GRANGE, L.D. FADALI, A.M.,
RAMOS, M.D. and VOS, K.D.: Heparin
sorptivity and blood compatibility of
carbon surfaces.
J. Biomed. Mater. Res. 4: 145, 1970.
15. BORETOS, J.W., DETMER, D.E. and DONADY, H.J.: Segmented
polyurethane: A polyether polymer II.
Two years experience.
J. Biomed. Mater. Res. 5: 373, 1971.
16. BORETOS, J.W. and PIERCE, W.S.: Segmented polyurethane:
A polyether polymer.
J. Biomed Mater. Res. 2: 121, 1968.
17. BRALEY, S.A.: The medical silicones.
Trans.Amer. Soc. Art. Int.Organs 10: 240,
1964.
18. BRASH, J.L., FRITZINGER, B.K., and BRUCK, S.D.:
Development of block copolyether-urethane
intra-aortic ballons and other medical
devices.
J. Biomed. Mater. Res. 7: 313, 1973.
19. BRASH, J.L. and LYMAN, D.J.: Adsorption of plasma
proteins in solution to uncharged,
hydrophobic polymer surfaces.
J. Biomed. Mater. Res. 3: 175, 1969.
20. BRAUNWALD, N.S., and BULL, B.S.: Factors controlling the
development of tissue layers on fabrics.
Prosthetic Heart Valves, Springfield
1969, p. 228.
21. BRITTON, R.A., MERILL, E.W., GILLIAND, E.R., SALZMAN,
E.W., AUSTEN, W.G., and KEMP, D.S.:
Antithrombogenic cellulose film.
J. Biomed. Mater. Res. 2: 429, 1968.
22. BRUCK, S.D.: Biomaterials in medical devices.
Trans. Amer. Soc.Artif.Int. Organs,
18: 1, 1972.

23. BRUCK, S.D.: Status report based on author's presentation at the XXIIIrd Int. Congr. of Pure and Applied Chemistry, Boston, 1971.
24. BYCK, J.S., CHOW, S., GONSOIR, L.J., MILLER, W.A., MULVANEY, W.P., ROBESON, L.M., and SPIVAK, M.A.: Polymeric materials for circulatory assist devices. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 123.
25. CRAWFORD, J.E. and GRAY, D.N.: Preparation and properties of some poly (alpha-olefin sulfones). J. Appl. Polym. Sci., 15: 1881, 1971.
26. CREECH, O. jr., DETERLING, R.A. jr., EDWARDS, W.S. et al.: Vascular prostheses: Report of the committee for the study of vascular prostheses of the society of vascular surgery. Surgery 41: 62, 1957.
27. DEBAKEY, M.E., COOLEY, D.A., CRAWFORD, E.S., and MORRIS, G.C.: Clinical applications of a new flexible knitted dacron arterial substitute. Arch. Surg. 77: 713, 1958.
28. DEBAKEY, M.E., JORDAN, E.L. jr., ABBOT, J.P., HALPERT, B., and O'NEAL, R.M.: The fate of dacron vascular grafts. Arch. surg. 89: 757, 1964.
29. DROST-HANSEN, W.: Role of water structure in cell-wall interactions. Fed. Proc. 30: 1539, 1971.
30. DUTTON, R.C., BAIER, R.E., DEDRICK, R.L. and BOWMAN, R.E.: Initial thrombus formation on foreign surfaces. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 14: 57, 1968.
31. DUTTON, R.C., WEBBER, A.J., JOHNSON, S.A., and BAIER, R.E.: Microstructure of initial thrombus formations on foreign materials. J. Biomed. Mater. Res. 3: 13, 1969.
32. DYCK, M.F. and WINTERS, P.R.: Lytic effects of plastic surfaces on erythrocytes. J. Biomed. Mater. Res. 5: 207, 1971.
33. FOURT, L., SCHWARTZ, A.Q. and BOWMAN, R.L.: Heparin-bearing surfaces and liquid surfaces in relation to blood coagulation. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 12: 155, 1966.

34. FRY, W.J., DE WEESE, M.S., KRAFT, R.O. et al.: Importance of porosity in arterial prostheses. Arch. Surg. 88: 836, 1964.
35. GAARDER, A., JONSEN, J., LALAND, S., HELLEM, A.J., and OWREN, P.A.: Adenosin diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. Nature 192: 531, 1961.
36. GARDNER, D.L. et al.: Stability of heparin-S³⁵ attached to a modified polyurethane vascular prosthetic. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 15: 1235, 1969.
37. GARFIN, S.R., INDEGLIA, R.A., SHEA, M.A., and BERNSTEIN, E.F.: Effect of albumin coated surfaces on erythrocyte mechanical destruction. Surg. Forum 19: 135, 1968.
38. GHIDONI, I.J., LIOTTA, D., HALL, C.W., O'NEAL, R.M., and DE BAKEY, M.E.: In vivo culture of tissue fragments which produce viable cellular linings covered by endothelium (Neointima) in implantable, velour-lined arterial prostheses, by-pass pumps, and valvular prostheses. Trans.Amer. Soc. Artif. Int. Organs 14: 69, 1968.
39. GOTT, V.L., DUTTON, R.C., FADALI, A.M., RAMOS, M.P. and STEIG, P.D.: The role of material's surface in blood coagulation. Prosthetic Heart valves, Springfield 1969, p. 178.
40. GOTT, V.L. et al.: Newer thrombus resistant surfaces; Evaluation of a new in vivo technique. Surg. Clin. N. Amer. 47: 1442, 1967.
41. GOTT, V.L. and FURUSE, A.: Standardized methods for the in vivo evaluation of artificial surfaces. BULL.N.Y. Acad.Med. 48: 482, 1972.
42. GOTT, V.L. and FURUSE, A.: Antithrombogenic surfaces, classification and in vivo evaluation. Fed. Proc. 30: 1679, 1971.
43. GOTT, V.L. KOEPKE, V.L., DAGGETT, D.E., ZARNSTORFF, R.L., and YOUNG, W.P.: Coating of intra-vascular plastic protheses with colloidal graphite. Surgery 50: 382, 1961.

44. GOTT, V.L., LEININGER, R.J., FALB, R.D., AMELI, M.M., and VALIATHAN, M.S.: In vivo and in vitro evaluation of newer nongraphited heparinized surfaces. Surgery 63: 60, 1968.
45. GOTT, V.L., RAMOS, M.D., NAJJAR, F.B., ALLEN, J.L., and BECKER, K.E.: The in vivo screening of potential thromboresistant materials. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C. 1969, p. 181.
46. GOTT, V.L. and WHIFFEN, J.D.: Prosthetic thoracic vena cava grafts. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50: 31, 1965.
47. GOTT, V.L., WHIFFEN, J.D., and DUTTON, R.C.: Heparin bonding on colloidal graphite surfaces. Science 142: 1297, 1963.
48. GOTT, V.L., WHIFFEN, J.D., KOEPKE, D.E., DAGGETT, R.L., BOAKE, W.C., and YOUNG, W.P.: Techniques of applying a graphite-benzalkonium-heparin coating to various plastics and metals. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs. 10: 213, 1964.
49. GRODE, G., FALB, R., and ANDERSON, S.: Development of materials for use in circulatory assist devices. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 19.
50. GRODE, G., FALB, R., and CROWLEY, J.: Biocompatible materials for use in the vascular system. J. Biomed. Mater. Res. Symp. 3: 77, 1972.
51. HALBERT, S.P., ANKEN, M., and USHAKOFF, A.E.: Studies on the compatibility of various plastics with the proteins in human plasma. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 223.
52. HALBERT, S.P., ANKEN, M., and USHAKOFF, A.E.: Compatibility of various plastics with human plasma proteins. J. Biomed. Mater. Res. 4: 549, 1970.
53. HALL, C.W., LIOTTA, D., GHIDONI, J., and DE BAKEY, M.E.: Velour fabrics applied to medicine. J. Biomed. Mater. Res. 1: 179, 1967.

54. HALPERN, B.D., CHENG, H., KUO, S., and GREENBERG, H.: Hydrogels as non-thrombogenic surfaces. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 87.
55. HARRISON, J.H.: Synthetic materials as vascular prostheses: III. Long term studies on grafts of Nylon, Dacron, Orlon, and Teflon replacing large blood vessels. Surg. Gyn. Obst. 108: 433, 1959.
56. HARRISON, J.H.: Synthetic materials as vascular prostheses I. A comparative study on small vessels of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon sponge and Teflon. Amer. J. Surg. 95: 3, 1958.
57. HARRISON, J.H.: Synthetic materials as vascular prostheses II. A comparative study on small vessels of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon sponge and Teflon. Amer. J. Surg. 95: 16, 1958.
58. HARRISON, J.H.: Limitation to knitted synthetic tubes as vascular prostheses. Arch. Surg. 74: 557, 1957.
59. HARRISON, J.H., and DAVALOS, P.A.: Influence of porosity on synthetic grafts. Arch. Surg. 82: 28, 1961.
60. HAYNES, R., and WALSH, K.A.: Enzyme envelopes on colloidal particles. Biochem. Biophys. Res. Commun. 36: 235, 1969.
61. HEGYELI, R.J.: Limitation of current techniques for the evaluation of the biohazards and biocompatibility of new candidate materials. J. Biomed. Mater. Res. Symp. 1: 1, 1971.
62. HEGYELI, R.J., GALLAGHER, R., and PETERSON, L.K.: Further studies of the interaction of blood and tissue cells with artificial heart implant candidate materials in vitro. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 203.
63. HELLEM, A.J.: The adhesiveness of human blood platelets in vitro. Scand. J. Clin. Invest. Suppl. 51: 1, 1960.
64. HERSH, L.S., and WEETALL, H.H.: Heparinized polyester fibers. J. Biomed. Mater. Res. Symp. 1: 99, 1971.

65. HERSHGOLD, E.J., KWAN-GETT, C.S., KWAI, J., and ROWLEY, K.: Hemostasis, coagulation and the total artificial heart.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 18: 181, 1972.
66. HOFFMAN, A.S., SCHMER, G., HARRIS, C., and KRAFT, W.G.: Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 18: 10, 1972.
67. HOLMSEN, H., DAY, H.J., and STORMOKEN, H.: The blood platelet release reaction.
Scand. J. Haematol (Suppl.) 8: 1, 1969.
68. HONIGMAN, F.H., WAGNER, D.E., and NEMIR, P.jr.: The fate of Teflon vascular grafts.
J. Thorac.Cardiovasc.Surg.57: 255, 1969.
69. HUBBARD, D., and LUCAS, G.L.: Ionic charges of glass surfaces and other materials, and their possible role in the coagulation of blood.
J. Appl. Physiol. 15: 265, 1960.
70. HUFNAGEL, C.A.: Comparative study of cardiac and vascular implants in relation to thrombosis.
Surgery 61: 11, 1967.
71. HUGUES, I.: Sticking of platelets to perivascular connective tissue.
J. Thromb. Diath. Haemorrhag. 8: 241, 1962.
72. IMAI, Y., von BALLY, K., and NOSE, Y.: New elastic materials for the artificial heart.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 16: 17, 1970.
73. IMAI, Y., TAJIMA, K. and NOSE, Y.: Biolized materials for cardiovascular prosthesis.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 17: 6, 1961.
74. JORDAN, G.L., STUMP, M.M., ALLEN, J., DE BAKEY, M.E., and HALPERT, B.: Gelatin impregnated Dacron prosthesis implanted into porcine thoracic aorta.
Surgery 53: 45, 1963.
75. KETTERINGHAM, J.M., ZAPOL, W.M. GRAY, D.N., STEVENSON, K.K., MASSUCCO, A.A., NELSEN, L.L., and CULLEN, D.P.: Polyalkylsulfone: A new polymer for membrane oxygenators.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 19: 61, 1973.

76. KUSSEROW, B.K.: The use of pathologic techniques in the evaluation of emboli from prosthetic devices.
Bull. N.Y. Acad. Med. 48: 486, 1972.
77. KUSSEROW, B.K., LARROW, R., and NICHOLS, J.: Analysis and measurement of the effects of materials on blood.
Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 233.
78. KUSSEROW, B.K., LARROW, R., and NICHOLS, J.: The urokinase-heparin bonded synthetic surface. An approach to the creation of a prosthetic surface possessing composite antithrombogenic and thrombolytic properties.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 17:1, 1971.
79. KUSSEROW, B.K., LARROW, R., and NICHOLS, J.: Perfusion- and surface-induced injury in leucocytes.
Fed. Proc. 30: 1516, 1971.
80. KUSSEROW, B.K., LARROW, R., and NICHOLS, J.: The surface bonded, covalently cross-linked urokinase synthetic surface. In vitro and chronic in vivo studies.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 19: 8, 1973.
81. LA FARGE, C.G., BERNHARD, W.F., and ROBINSON, T.C.: A physiologic evaluation of the Baylor left ventricular by-pass.
Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 619.
82. LAGERGREN, H.R., and ERIKSON, J.C.: Plastics with a stable surface monolayer of cross-linked heparin: preparation and evaluation.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 17: 10, 1971.
83. LA GRANGE, L.D., GOTT, V.L., BOKROS, J.C., and RAMOS, M.D.: Compatibility of carbon and blood.
Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 47.
84. LEE, H., STOFFEY, D.G. and ABRONSON, F.: Development of materials for artificial heart and blood oxygenators.
Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C. 1969, p. 143.
85. LEE, R.J., and WHITE, P.D.A.: A clinical study of the coagulation time of blood.
Amer. J. Med. Sci. 145: 496, 1913.

86. LEININGER, R.J., CROWLEY, J.P., FALB, R.D., and GRODE, G.A.: Three years' experience in vivo and in vitro with surfaces and devices treated by the heparin complex method.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 18: 312, 1972.
87. LEININGER, R.J., EPSTEIN, M.M., FALB, R.D., and GRODE, G.A.: Preparation of nonthrombogenic plastic surfaces.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 12: 151, 1966.
88. LEONARD, F., NIELSON, A.C., FADALI, A.M., and GOTT, V.L.: Thromboresistent polymers by emulsion polymerisation with anionic surfactants I.
J. Biomed. Mater.Res. 3: 455, 1969.
89. LEVOWITZ, B.S., LA GUERRE, J.N., GOULD, F.E., SCHEERER, J. and SCHOENFELD, H.: Biologic compatibility and applications of hydron.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 14: 82, 1968.
90. LIOTTA, D., HALL, C.W., VILLANEVA, A., O'NEAL, R.M., and DE BAKEY, M.E.: Permanent autologous lining for implantable blood pumps: Pseudoendocardium.
Cardiov. Res. Cent. Bull 4: 69, 1966.
91. LYMAN, D.J., BRASH, J.L., CHAIKIN, S.W., KLEIN, K.G., and CARINI, M.: The effect of chemical structure and surface properties of synthetic polymers on the coagulation of blood.II. Protein and platelet interaction with polymer surfaces.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 14: 250, 1968.
92. LYMAN, D.J., BRASH, J.L., and KLEIN, K.G.: The effect of chemical structure and surface properties of synthetic polymers on the coagulation of blood.
Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 113.
93. LYMAN, D.J., KLEIN, K.G., BRASH, J.L., FRITZINGER, B.O., ANDRADE, J.D., and BONOMO, F.S.: Platelet interaction with protein-coated surfaces. An approach to thrombo-resistant surfaces.
Thromb.Diath.Haemorrh.Suppl. 42: 109, 1970.

94. LYMAN, D.J., MUIR, W.M., and LEE, I.L.: The effect of chemical structure and surface properties of polymers on the coagulation of blood. I. Surface free energy effects. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 11: 301, 1965.
95. MALONEY, J.V., RÖHER, D., ROTH, E., and LATTA, W.A.: The blood-prosthetic interface problem: The use of a hydrophilic protein gel to prevent blood clotting on prosthetic materials. Surgery 66: 275, 1969.
96. MARCUS, A.J.: Platelet function. New Engl. J. Med. 280: 1213, 1969.
97. MARCUS, A.J.: Role of lipids in blood coagulation. Advances Lipid Res. 4:1, 1966.
98. MARKLEY, L.L., BIXLER, H.J., and CROSS, R.A.: Utilization of polyelectrolyte complexes in biology and medicine. J. Biomed. Mater. Res. 2: 145, 1968.
99. MARKOVITCH, V. et al.: The zeta potential and blood compatibility characteristics of some selected solids. J. Surg. Res. 4: 395, 1964.
100. MARSHALL, D.W., CROSS, R.A., and BIXLER, H.J.: An evaluation of polyelectrolyte complexes as biomedical materials. J.Biomed.Mater.Res. 4: 357, 1970.
101. MASON, R.G.: Some methods for the in vitro estimation of the blood compatibility of biomaterial. Bull. N.Y. Acad. Med. 48: 407, 1972.
102. MATTHEWS, D.B., REGER, S.J., and CATHIN, A.: The effect of materials on the later stages of the in vitro clotting of human plasma in relation to the development of vascular prostheses. J. Biomed. Mater. Res. 2: 337, 1968.
103. MERKER, R.L., ELYASH, L.J., MAYHEW, S.H., and WANG, J.Y.: The heparinization of silicone rubber using aminoorganosilane coupling agents. Proc.Artif.Heart Progr.Conf., Washington D.C., 1969, p. 29.

104. MERRILL, E.W., SALZMAN, E.W., WONG, P.S.L., ASHFORD, T.P., BROWN, A.H., and AUSTEN, W.G.: Polyvinyl alcohol-heparin hydrogel "G". J. Appl. Physiol. 29: 723, 1970.
105. MILLIGAN, H.L., DAVIS, J., and EDMARK, K.W.: The search for correlation between electro-kinetic phenomena and blood thrombus formation on implant materials. J. Biomed. Mater. Res. 2: 51, 1968.
106. MURPHY, P., HOLLY, F., van SOMEREN, L., BANHOLE, M., SINGH, S., and BERNHARD, W.F.: Anti-thrombogenic properties of electrified polymers. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 13: 131, 1967.
107. MURPHY, P., LACROIX, A., and MERCHANT, S.: Studies relative to materials suitable for use in artificial hearts. Proc.Artif.Heart Progr.Conf., Washington D.C., 1969, p.99.
108. MURPHY, P., LACROIX, A., MERCHANT, S., and BERNHARD, W.: Development of blood compatible polymers using the electret effect. J. Biomed. Mater. Res. Symp. 1: 59, 1971.
109. MUSOLF, M.C., HULCE, V.D., BERNETT, D.D., and RAMOS, M.: Development of blood compatible silicone elastomers. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 15: 18, 1969.
110. MUSOLF, M.C., METEVIA, V.L., and HULCE, V.D.: Development of blood compatible silicone elastomers. Proc.Artif.Heart Progr.Conf., Washington D.C., 1969, p. 41.
111. MUSTARD, J.F., GLYNN, M.F., NISHIZAWA, E.E., and PACKHAM, M.A.: Platelet-surface interactions: relationship to thrombosis and hemostasis. Fed. Proc. 26: 106, 1967.
112. MUSTARD, J.F., MURPHY, E.A., and ROWSELL, H.C. et al.: Platelets and atherosclerosis. J. Atheroscler 4: 1, 1964.
113. MUSTARD, J.F., MURPHY, E.A., ROWSELL, H.C., and DOWNIE, H.G.: Factors influencing thrombus formation in vivo. Amer. J. Med. 33: 621, 1962.

114. MUSTARD, J.F., and PACKHAM, M.A.: Factors influencing platelet function: adhesion, release, and aggregation. *Pharmacol. Rev.* 22: 97, 1970.
115. NEMCHIN, R.G., PATEL, A.R., ABLE, H.J., SIMS, L., and SPEAKER, D.M.: Anionic cellulose: a potential blood compatible material. *Proc. Artif. Heart Progr. Conf.*, Washington D.C., 1969, p. 71.
116. NISHIZAWA, E.E., WYNALDA, D.J., and LEDNICER, D.: Non-thrombogenic surface inhibiting platelet adherence. *Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs* 19: 13, 1973.
117. NOSE, Y., and KOLFF, W.J.: Cardiac assist devices, total artificial heart and unconventional dialysis. *Perspectives in biomedical engineering*, Glasgow 1972.
118. NOSE, Y., TAJIMA, K., IMAI, Y., KLEIN, M., MRAVA, G., SCHRIBER, K., URBANEK, K., and OGAWA, H.: Artificial heart constructed with biological material. *Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs* 17: 482, 1971.
119. NOSSEL, H.L.: Activation of factors XII and XI in thrombogenesis. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 48: 281, 1972.
120. NOSSEL, H.L., RUBIN, H., DRILLINGS, M., and HSIEH, R.: Inhibition of Hageman factor activation. *J. Clin. Invest.* 47: 1172, 1968.
121. NOSSEL, H.L., WILNER, G.D., and LE ROY, E.C.: Importance of polar groups for initiating blood coagulation and aggregation of platelets. *Nature* 221: 75, 1969.
122. NUWAYSER, E.S., MANSFIELD, P.B. WECHEZAK, A., KAHN, R. H., BURKEL, W.E., and BOATMAN, J.B.: Cultured linings for vascular assist devices. *Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs* 19: 168, 1973.
123. NYILAS, E.: Development of blood compatible elastomers. II. Performance of Avcothane blood contact surfaces in experimental animal implantations. *J. Biomed. Mater.Res.Symp.* 3: 97, 1972.

124. NYILAS, E., LEINBACH, R.C., CAULFIELD, J.B., BUCKLEY, M.J., and AUSTEN, W.G.: Development of blood compatible elastomers. III. Hematologic effects of Avcothane intra-aortic balloon pumps in cardiac patients. J. Biomed. Mater. Res. Symp. 3: 129, 1972.
125. NYILAS, E., KUPSKI, E.L., BURNETT, P., and HAAG, R.M.: Surface microstructural factors and the blood compatibility of a silicone rubber. J. Biomed. Mater. Res. 4: 369, 1970.
126. OJA, P.D., HOLMES, G.W., PERKINS, H.A., et al.: Specified coagulation factor adsorption as related to functional groups on surfaces. J. Biomed. Mat. Res. 3: 165, 1969.
127. PACKHAM, M.A., EVANS, G., BLYNN, M.F., and MUSTARD, J.F.: The effect of plasma proteins on the interaction of platelets with glass surfaces. J. Lab. Clin. Med 73: 686, 1969.
128. PENA, L.J., and HUSNI, E.A.: A comparative study of autogenous vein and Dacron patch grafts in the dog. Arch. Surg. 96: 369, 1968.
129. PHILLIPS, E.E., jr., DEWESE, J.A., and CAMPETI, E.L.: Comparision of peripheral arterial grafts. Arch. Surg. 82: 38, 1961.
130. PITLICK, F.A., LUNDBLAD, R.L., and DAVIE, E.W.: The role of heparin in intrinsic blood coagulation. J. Biomed. Mater. Res. 3: 95, 1969.
131. PROCTOR, R.R., and RAPAPORT, S.J.: The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. Amer. J. Clin. Pathol. 63: 212, 1961.
132. REA, W.J., WHITLEY, D., and EBERLE, J.W.: Long-term membrane oxygenation without systemic heparinization. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 18: 316, 1972.
133. ROSE, J.C., and BROIDA, H.P.: Effects of plastic and steel surfaces on clotting time of human blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86: 384, 1954.

134. SALYER, I.O., BLARDINELLI, A.J., BALL, G.L., WEESNER, W.E., GOTT, V.L., RAMOS, M.D., and FURUSE, A.: New blood-compatible polymers for artificial heart applications. J. Biomed. Mater. Res. Symp. 1: 105, 1971.
135. SALYER, I.O., and WEESNER, W.E.: Materials and components for circulatory assist devices. Proc. Artif. Heart Progr. Conf., Washington D.C., 1969, p. 59.
136. SALZMAN, E.W.: Nonthrombogenic surfaces: Critical review. Blood 38: 509, 1971.
137. SALZMAN, E.W., AUSTEN, W.G., LIPPS, B.J., MERRILL, E.W., GILLILAND, E.R., and JOISON, J.: A new antithrombotic surface: Development and in vitro and in vivo characteristics. Surgery 61: 1, 1967.
138. SALZMAN, E.W., MERRILL, E.W., BINDER, A., WOLF, C.F.W., ASHFORD, T.P., and AUSTEN, W.G.: Protein-platelet interaction on heparinized surfaces. J. Biomed. Mater. Res. 3: 69, 1969.
139. SAWYER, P.N., BURROWES, C., OSONIAK, J., SMITH, A.O., and WESOŁOWSKI, S.A.: Ionic architecture at the vascular wall interface. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 10: 316, 1964.
140. SAWYER, P.N., and PATE, J. W.: Bio-electric phenomena as an etiologic factor in intravascular thrombosis. Amer. J. Physiol. 175: 103, 1953.
141. SAWYER, P.N., and PATE, J.W.: Electric potential differences across the normal aorta and aortic grafts in dogs. Amer. J. Physiol. 175: 113, 1953.
142. SAWYER, P.N., PATE, J.W., and WESOŁOWSKI, C.H.: Relations of abnormal and injury electrical potential differences to intravascular thrombosis. Amer. J. Appl. Physiol. 175: 108, 1953.
143. SAWYER, P.N., and SRINIVASAN, S.: The role of electro-chemical surface properties in thrombosis at vascular interfaces: cumulative experience of studies in animal and man. Bull. N.Y. Acad. Med. 48: 235, 1972.

144. SAWYER, P.N., and VALMONT, J.: Evidence of active ion transport across large canine blood vessel walls.
Nature 189: 470, 1961.
145. SCHMER, G.: The biological activity of covalently immobilized heparin.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 18: 321, 1972.
146. SHARP, W.V., GARDNER, D.L., and ANDRESEN, G.J.: A bio-electric polyurethane elastomer for intra-vascular replacement.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 12: 179, 1966.
147. SHARP, W.V., GARDNER, D.L., ANDRESEN, G.J., and WRIGHT, J.: Electrolour: A new vascular interface.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 14: 73, 1968.
148. SHARP, W.V., TINELLI, A.F., FALOR, W.H. et al.: Latex vascular prostheses. Patency rate and neointimization related to prostheses lining and electrical conductivity.
Circulation 29 (Suppl.): 165, 1964.
149. SHARP, W.V., MC.WAY, W.P., FLAKSMAN, R.J., and WRIGHT, J.: Electrolour: Achievement of long term vascular tolerance.
Surg. Forum 20: 141, 1969.
150. SHEA, M.A., INDEGLIA, R.A., VARCO, R.L. et al.: In vivo evaluation of Dacron velour as a non-thrombogenic surface.
Circulation 37-38, Suppl. 2: 201, 1968.
151. SIMPSON, B.J.: Hydron: A hydrophilic polymer.
Bio-med. Engineering 2: 65, 1969.
152. SINGH, M.P.: Hydron in the right atrium.
Biomed. Engineering 2: 68, 1969.
153. SINGH, M.P., and MELROSE, D.G.: Hydron-coated terylene sutures: A pilot study.
Biomed. Engineering 4: 157, 1971.
154. SPAET, T.H., and ZUCKER, M.B.: Mechanism of platelet plug formation and role of adenosin di-phosphate.
Amer. J. Physiol. 206: 1267, 1964.
155. SRINIVASAN, S., and SAWYER, P.N.: Electrochemical techniques for studies on intravascular thrombosis.
J. Adv. Med.Inst. 3: 116, 1969.

156. STEINMAN, C., ALPERT, J., and HAIMOVITCH, H.: Inferior vena cava by-pass grafts. Arch. Surg. 93: 747, 1966.
157. STONER, G.E.: Electrosorption of amino acids, peptides and proteins in relation to the compatibility of materials and the human body. J. Biomed. Mater. Res. 3: 655, 1969.
158. STONER, G., and WALKER, L.: Enzymatic and electrochemical polymerization of fibrinogen. J. Biomed. Mater. Res. 3: 645, 1969.
159. STORMOKEN, H.: Platelets, thrombosis and hemolysis. Fed. Proc. 30: 1551, 1971.
160. STUMP, M.M., O'NEAL, R.M., HALPERT, B., DE BAKEY, M.E., and JORDAN, G.L.: Growth potential of circulating cells in the peripheral blood. Surg. Forum 14: 301, 1963.
161. TANZAWA, H., MORY, Y., HARUMIYA, N., MIYAMA, H., HORI, M., OSHIMA, N., and IDEZUKI, Y.: Preparation and evaluation of a new athrombogenic, heparinized, hydrophilic polymer for use in cardiovascular system. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 19: 188, 1973.
162. TATODES, C.J., BRAUNWALD, N.S., and MORROW, A.G.: Experimental tricuspid valve replacement: Evaluation of anticoagulants and graphite-benzalkonium-heparin coating. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 52: 833, 1966.
163. TAYLOR, B.C., SHARP, W.V., WRIGHT, J.I., EWING, K.L., and WILSON, C.L.: The importance of zeta potential, ultrastructure, and electrical conductivity to the in vivo performance of polyurethane-carbon black vascular prostheses. Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 17: 22, 1971.
164. UY, S., and KAMMERMEYER, K.: Nonthrombogenic surface preparation for silicone rubber. J. Biomed. Mater. Res. 3: 587, 1969.
165. VROMAN, L.: A resemblance between the clotting of blood plasma and the breakdown of cytoplasm. Nature 205: 496, 1965.
166. VROMAN, L.: Effect of adsorbed proteins on the wettability of hydrophilic and hydrophobic solids. Nature 196: 476, 1962.

167. VROMAN, L., ADAMS, A.L., and KLINGS, M.: Interactions among human blood proteins at interfaces.
Fed. Proc. 30: 1494, 1971.
168. VROMAN, L., and ADAMS, A.L.: Identification of rapid changes at plasma-solid interfaces.
J. Biomed. Mater. Res. 3: 43, 1969.
169. VROMAN, L., and ADAMS, A.L.: Peculiar behavior of blood at solid interfaces.
J. Polymer. Sci. 34: 159, 1971.
170. VROMAN, L.: What factors determine thrombogenicity.
Bull. N.Y. Acad. Med. 48: 302, 1972.
171. WARREN, B.A.: The ultrastructure of neointima of aortic fabric grafts in dogs.
J. Int. Coll. Surg. 44: 632, 1965.
172. WESOLOWSKI, S.A., FRIES, C.C., MAC MAHON, J.D., and MARTINEZ, A.: Evaluation of a new vascular prosthesis with optimal specifications.
Surgery 59: 40, 1966.
173. WESOLOWSKI, S.A., FRIES, C.C., MAC MAHON, J.D. and MARTINEZ, A.: A new vascular prosthesis: Preliminary report.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 11: 330, 1965
174. WHALEN, R.J., JEFFERY, D.L., and NORMAN, J.C.: A new method of in vivo screening of thrombo-resistant biomaterials utilizing flow measurement.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 19: 19, 1973.
175. WILLNER, G.D., NOSSEL, H.L., and LE ROY, E.C.: Activation of Hageman factor by collagen.
J. Clin. Invest. 47: 2608, 1968.
176. WILLNER, G.D., NOSSEL, H.L., and LE ROY, E.C.: Aggregation of platelets by collagen.
J. Clin. Invest. 47: 2616, 1968.
177. WRIGHT, I.S. et al.: Thrombus resistance of intra-vascular implants of chlorosulfonated polyethylene.
J. Thorac. Cardiovasc.Surg. 52:740, 1966.
178. ZIEGLER, T.F., and MILLER, M.L.: Adsorption of fibrinogen on modified polytetrafluoroethylene surfaces.
J. Biomed. Mater.Res. 4: 259, 1970.
179. ZISMAN, W.A.: Relation of equilibrium contact angle to liquid and solid constitution.
Advances in Chemistry Series 43: 1, 1964.

6. Anhang

Im Folgenden sind einige wichtige Kunststoffe in Bezug auf ihr Verhalten in vitro und in vivo aufgeführt.

Die Tabellen sind einem "Status report" (23) entnommen und stellen den Versuch eines Vergleiches dar.

Die einzelnen Thrombosegrade bedeuten:

1 = kein Thrombus auf Lumenseite

2 = minimal, ohne Okklusion

3 = partielle Okklusion

4 = totale Okklusion

Erythrozyten und Leukozyten wurden in Vollblut ausgezählt. Für die Thrombozyten verwendete man plättchenangereichertes Plasma.

Die Beurteilung des Zellwachstums erfolgte mit Amnionzellen.

Das Zetapotential wurde in Krebs-Lösung ermittelt.

(1-Stufen-Verfahren)

TDMAC * APTES **

<u>In vivo</u>		
v. cava 2 Stunden	1	2
v. cava 2 Wochen	1	2
A.V.Shunt	thrombosiert	-
renal. Embolus	-	-
<u>In vitro</u>		
Wirkung auf Plasmaproteine		keine
Wirkung auf Plasmaenzyme		keine
Rekalzifizierungszeit		nicht verlängert
Adhärente Erythrozyten		ca. 10 000/cm ²
" Leukozyten		0/cm ²
" Thrombozyten		ca. 150 000/cm ²
Thrombozytenaggregation u. Aktivierung		sehr niedrig
Zellwachstum		kein
Zetapotential		negativ
Kritische Oberflächenspannung		-
		keine
		wenig
		negativ
		-
		ca. 180000/cm ²
		0/cm ²
		ca. 90000/cm ²

* = Battelle Memorial Institute

** = Carnegie-Mellon University

Tab. 12 Heparinisierte Silikone

Copolyäther Urethan^a "Estane"^d

In vivo		Copolyäther Urethan ^a	"Estane" ^d
v. cava ^{a,b}			
2 Std.			2
2 Wochen			4
renal. Embolus ^b			-
Thrombus auf dem Ring			-
Ablagerung unterhalb des Ringes		partieller Verschuß	-
Renale Infarkte		zahlreich	-
In vitro		Copolyäther Urethan ^a	"Estane" ^d
Wirkung auf Plasmaproteine ^a		keine	keine
Wirkung auf Plasmaenzyme ^a		keine	etwas
Rekalfizierungszeit ^{b,c}		nicht verlängert ²	verlängert ²
Adhärenz Erythrozyten ^{b,c}		ca. 20 000/cm ²	ca. 30 000/cm ²
" Leukozyten ^{b,c}		ca. 60 000/cm ²	ca. 60 000/cm ²
" Thrombozyten ^{b,c}		ca. 2 320 000/cm ²	ca. 2 080 000/cm ²
Thrombozytenaggregation u. Aktivierung ^{b,c}		sehr niedrig-keine	niedrig
Zellwachstum ^{b,c}		geringer als Kontrollwert	ca. 50 % d. Kontrollw.
Zetapotential ^b		negativ	negativ
Kritische Oberflächenspannung		ca. 29 dyn/cm (?)	ca. 29 dyn/cm (?)

a: 3-1000-1-E (Stanford Res.Inst.)
 b: 3-1000-2-E (Stanford Res.Inst.)
 c: 3-425/1000-1X (Stanford Res.Inst.)
 d: B.F. Goodrich 5710-F1 und 5707 (Typ: Ester)

3 = Polypropylenglycol
 1000 = MG des Polyäthers
 1 = Anzahl der Polyäthermoleküle
 pro Makrosegment
 E = Äthylendiamin
 X = m-Xylylen

Tab. 13 Polyurethane

neutrales (0,5 mEq Anionen)
Polyacrylamid^a "Ioplex" 101^b

In vivo

v. cava

2 Std.

2 Wochen

renal. Embolus

1^c
2^c
-

In vitro

Wirkung auf Plasmaproteine^d

Wirkung auf Plasmenzyme^d

Rekalkifizierungszeit^d

Adhärenzte Erythrozyten^e

" Leukozyten^e

" Thrombozyten^e

Thrombozytenaggregation u. Aktivierung

/eillwachstum

Zetapotential

Kritische Oberflächenspannung

keine
keine
nicht verlängert
ca. 70 000/cm²
0/cm²
ca. 256 000/cm²
keine
geringer als Kontrollw.
-
-
keine (außer Fibrinogen)
etwas (alk. Phosphatase)
nicht verlängert
ca. 510 000/cm²
0/cm²
ca. 320 000/cm²
-
-
negativ
-

a: Polyscience, Inc.

b: Amicon, Inc.

c: Sterilisiert (EtO)

d: 20 % Acrylamid

e: 15 % Acrylamid

Tab. 14 Hydrogele

	100 % FS	65/35 mol %	38/62 mol %
<u>In vivo</u>			
v. cava			
2 Std.	3	2	2-3
2 Wochen	3	2	2-3
renal. Embolus			
Thrombus auf dem Ring	mäßig	mäßig	mäßig
Ablagerung unterhalb des Ringes	mäßig	keine	keine
Renale Infarkte	mäßig	sehr mäßig	kaum
<u>In vitro</u>			
Wirkung auf Plasmaproteine	keine	keine	keine
Wirkung auf Plasmaenzyme	keine	keine	keine
Rekalzifizierungszeit	nicht verlängert	nicht verl.	nicht verl.
Adhärente Erythrozyten	ca. 320 000/cm ²	100 000/cm ²	150 000/cm ²
" Leukozyten	ca. 250 000/cm ²	200 000/cm ²	80 000/cm ²
" Thrombozyten	ca. 3 680 000/cm ²	2 560 000/cm ²	2 240 000/cm ²
Thrombozytenaggregation u. Aktivierung	keine	keine	keine
/ellwachstum	gering-kein	geringer als Kontrollwert	geringer als Kontrollwert
Zetapotential	negativ	negativ	negativ
kritische Oberflächenspannung	19 dyn/cm	26 dyn/cm	24 dyn/cm

a: Dow Corning Corp.

		(Pyrolite)	Polycarbonat/Silikon
		LTi-Kohlenstoffe a	Copolymer (MEM-213) c
<u>In vivo</u>			
v. cava			
2 Std.		1	3-4
2 Wochen		1	-
renal. Embolus		-	-
<u>In vitro</u>			
Wirkung auf Plasmaproteine		keine	keine
Wirkung auf Plasmaenzyme		kaum	keine
Rekalfizierungszeit		nicht verlängert	nicht verlängert
Adhärente Erythrozyten		wenig b	ca. 30 000/cm ²
" Leukozyten		keine b	ca. 60 000/cm ²
" Thrombozyten		mäßig b	ca. 1 550 000/cm ²
Thrombozytenaggregation u. Aktivierung		gering	etwas
Zellwachstum		fast 100 %	geringer als Kontrollw.
Zetapotential		negativ	-
Kritische Oberflächenspannung		ca. 50 dyn/cm	-

a: Gulf

b: Quantitative Resultate liegen nicht vor.

c: General Electric

Tab. 16

Lebenslauf

Am 12.1.1946 wurde ich, Hans-Ulrich Maeker, in Bad Pyrmont geboren. Meine Eltern sind der Dipl. Volkswirt Kurt Maeker und seine Ehefrau Erika.

Meine 1952 begonnene Schulausbildung schloß ich 1966 am Pyrmonter Gymnasium mit dem Reifezeugnis ab.

Die Ableistung einer achtzehnmonatigen Wehrpflicht erfolgte im Sanitätsdienst.

Nach einem Studiensemester Psychologie an der Universität zu Göttingen, nahm ich 1968 das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin auf. Im Februar 1975 bestand ich hier die ärztliche Prüfung. Meine einjährige Pflichtzeit als Medizinalassistent begann ich im März 1975.

